Nancy-Université
Université Henri Poincaré

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

➢ Contact SCD Nancy 1 : theses.sante@scd.uhp-nancy.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1
2011

FACULTE DE PHARMACIE

La Méningo-Encéphalite à Tiques

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 Novembre 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Philibert MOUGEL**
né le 23 Octobre 1987 à Remiremont (88)

Membres du Jury

Président du jury :	Mme Chantal FINANCE, Professeur à la faculté de Pharmacie de Nancy
Directrice de thèse:	Mme Sandrine BANAS, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	M. Rémi LALEVEE, Docteur en Pharmacie Mme Erell LE GUEN, Docteur en Sciences

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1
2011

FACULTE DE PHARMACIE

La Méningo-Encéphalite à Tiques

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 Novembre 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Philibert MOUGEL**
né le 23 Octobre 1987 à Remiremont (88)

Membres du Jury

Président du jury :	Mme Chantal FINANCE, Professeur à la faculté de Pharmacie de Nancy
Directrice de thèse:	Mme Sandrine BANAS, Maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	M. Rémi LALEVEE, Docteur en Pharmacie Mme Erell LE GUEN, Docteur en Sciences

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Référent de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANT HONORAIRE
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	**Section CNU***	Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Gilles AULAGNER	*86*	*Pharmacie clinique*
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Louis MERLIN	*87*	*Biologie cellulaire*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Santé publique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Discipline du Conseil National des Universités :*
80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé
82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon Président de thèse,

Madame Chantal FINANCE, Praticien hospitalier et Professeur universitaire à la faculté de pharmacie de Nancy,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qui au cours de nos études nous a transmis sa passion de la virologie et de l'immunologie.

Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

A mon Directeur de thèse,

Madame Sandrine BANAS, Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger et de juger ce travail,

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance pour votre disponibilité, votre gentillesse, et la transmission de vos savoirs en parasitologie sans lesquels ce travail n'aurait pas eu lieu.

A mon juge,

Monsieur Rémi LALEVEE, Docteur en Pharmacie,

Sans qui mon intérêt pour les tiques aurait été moindre,

Pour m'avoir accueilli, accompagné, et formé dans son officine,

Pour avoir accepté de juger ce travail,

Veuillez trouver en ce travail ma gratitude et tous mes remerciements.

A mon juge,

Madame Erell LE GUEN, Docteur en Sciences

Qui m'a fait la gentillesse de juger ce travail,

Veuillez trouver ici mes remerciements.

A mon père,
Puisse ce travail faire honneur à ton courage
et aux valeurs que tu m'as transmises.
Puisse-t-il te rendre fier de moi de là-haut.

A ma mère,
Je ne te remercierai jamais assez pour tout ton amour
et ton soutien durant toutes ces années.

A mamie Olga,
Pour la plus gentille des mamies,
en remerciement de ta tendresse.

A mes grands-parents,
Que ce travail honore votre mémoire.

A toute ma famille,
Merci pour tout votre soutien et vos marques d'affections.

A Pim, **mon ami de toujours**,

Il n'y a plus besoin de mots pour que nous nous comprenions…

A Riton, mon binôme,

Pour toutes les années de fac, et pour toutes les soirées au 4ème à faire des rapports de TP…

A Anicet, Alli, Bat, Ben, Bic, Débo, Eli, Flo, Gwen, Hub, Laurie, Loic, Marine, Pierre, Romain, Tchoug,

Merci pour tous les moments passés et pour les longues soirées neigeuses à venir…

A Benoit, Claire x2, Charlène, Clément, Coco, Marine, Pauline,

Pour me laisser l'impression que ces années de Fac n'étaient que du bonheur.

A Anne LALEVEE et l'équipe de la pharmacie de Hohneck : Cathy, Charlène, Jacqueline, Odile et Valérie,

Pour votre accueil chaleureux et pour m'avoir lancé dans la vie active,

Anne, pour tout ce qu'il reste à construire…

Aux Mistons et à La Classe 2007,

Pour tous ces souvenirs de jeunesse, et pour qu'il y en ait de nouveaux.

Au club de tir de La Bresse, et à mes amis tireurs

Pour ces incroyables moments de stress, mais souvent aussi de joie passés ensemble.

A tous ceux que j'aurais pu oublier et ceux qui m'ont côtoyé dans mes études,

Si vous vous reconnaissez dans ces remerciements, vous le méritez pour votre amitié.

Sommaire

Introduction 14

Première partie: La tique, principal vecteur 16

I) Généralités 17

A) Classification 17

B) Différenciation entre Ixodidae et Argasidae 18

C) Tiques vectrices de la méningo-encéphalite à tiques 20

II) Description morphologique 21

A) Anatomie externe 22

B) Anatomie interne 25

III) Cycle de développement 27

A) Déroulement du cycle 27

B) Choix de l'hôte 29

IV) Place dans l'environnement 30

A) Biotope 30

B) Place dans l'écosystème 33

Deuxième partie: Capacité vectrice des tiques 35

I) Physiologie du gorgement, acquisition de germes infectieux 36

A) Physiologie du repas sanguin 36

B) Acquisition et transmission de germes infectieux 38

II) Importance des tiques comme vecteur de maladies 40

A) La borréliose de Lyme 40

B) Autre maladies transmises par les tiques 50

Troisième partie: La méningo-encéphalite à tiques 62

I) Généralités 63

II) Le virus TBE, l'agent infectieux 65

A) Classification 65

B) Structure du virus 67

C) Réplication du virus 69

D) Vectorisation du virus 70
III) Epidémiologie 73
A) Epidémiologie internationale 73
B) Epidémiologie nationale et régionale 79
IV) Pathogénicité de la MET 82
A) Manifestations cliniques 82
B) Physiopathologie 88
V) Diagnostic 90
A) Données paracliniques 90
B) Pose du diagnostic de MET 91
C) Diagnostics différentiels 94
VI) Traitement 95
Quatrième partie: Mesures préventives et conseils à l'officine 97
I) Mesures de prévention primaire contre les morsures de tiques 98
A) Mesures générales 98
B) Régulation des populations de tiques 100
C) Mesures individuelles 101
II) Prévention secondaire des morsures de tiques 105
A) Retrait de la tique 105
B) Conduite à tenir après la piqûre 107
III) Prévention de la MET 108
A) Politique vaccinale des pays étrangers 108
B) La vaccination en France 109
IV) Conseils à l'officine 112
A) Conseils officinaux 112
B) Prise en charge secondaire des patients à l'officine 113
C) Conseils vétérinaires 113
Conclusion 115
Références 118
Annexes 129

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des principales familles, sous-familles et genres de tiques [3]. 18
Figure 2 : Différences entre un Ixodidae et un Argasidae [7] 19
Figure 3: Répartition géographique *d'Ixodes ricinus* et d'*Ixodes persulcatus* [16] 20
Figure 4: Les différentes stases d'*Ixodes ricinus* [10] 21
Figure 5 : Gnathosoma d'*Ixodes ricinus* [6] 22
Figure 6 : Morphologie générale d'*Ixodes ricinus*, exemple de la femelle adulte [20] 24
Figure 7 : Principaux organes digestifs et excréteurs d'une tique [21] 25
Figure 8 : Cycle d'*Ixodes ricinus* [24] 28
Figure 9 : Choix de l'hôte en fonction de la stase [11] 29
Figure 10: Illustration du co-repas chez la tique [21] 39
Figure 11 : Incidence de la maladie de Lyme 41
Figure 12: Carte partielle d'incidence de la maladie de Lyme selon les études régionales réalisées jusqu'en 2009. 42
Figure 13 : Erythèmes migrants et diagnostics différentiels [57] 45
Figure 14 : Cycle de *Babesia* spp. et rapports entre le réservoir, le vecteur et l'homme. [76]. 59
Figure 15 : Arbre phylogénétique relationnel des *Flavivirus* selon la protéine E [85]. 66
Figure 16 : Divergence d'acides aminés sur la protéine E [85]. 66
Figure 17 : Le virus TBEV [78]. 67
Figure 18 : Glycoprotéine E de l'enveloppe des *Flavivirus* [87] 68
Figure 19 : Schéma de la réplication du virus TBEV [88]. 69
Figure 20 : Section ultrafine d'une alvéole de glande salivaire d'*Ixodes persulcatus* [92] 71
Figure 21 : Répartition géographique des deux principaux sous-types du virus [5]. 73
Figure 22: Répartition géographique des séropositifs à la MET selon le code postal de résidence lors de l'étude de 2002-2003 [103]. 80
Figure 23 : Répartition géographique des cas décrits en Alsace jusqu'en 2007[105]. 81
Figure 24 : Schéma clinique d'évolution de la MET (variante CEE). 85
Figure 25 : Panneaux informatifs à l'entrée des forêts infestées de tiques. 99
Figure 26 : Lieu de piqûre préférentiel d'*Ixodes ricinus* [5]. 104
Figure 27 Mode d'emploi d'un tire-tique [136] 106

Liste des graphiques

Graphe 1 : Activité saisonnière d'*Ixodes ricinus* en région tempérée [32]..... 32
Graphe 2 : Exemple d'un mécanisme de défense contre les tiques. 33
Graphe 3 : Augmentation de l'incidence de la MET entre 1974 et 2003 par pays [78]. 74
Graphe 4: Nombre de cas par an de la MET entre 1976 et 2006 [101]. 75
Graphe 5 : Variations saisonnières de l'activité des tiques et de l'incidence de l'encéphalite à tiques [78]..... 76
Graphe 6 : Répartition de la MET par tranche d'âges en Autriche [78]..... 77
Graphe 7 : Délais d'apparition des anticorps anti-TBEV (d'après [8] [78]).. 92

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différences entre Ixodidae et Argasidae [3] [5] [6] 18
Tableau 2 : Principales séroprévalences contre la MET connues en Europe. 78
Tableau 3 : Principaux symptômes et pronostics selon l'atteinte [8] [78] [86] [96] [113]:..... 84

Introduction

Au cours de mon cursus universitaire, j'ai été amené à travailler dans différentes officines des Hautes-Vosges. J'ai ainsi pu observer l'importante incidence des piqûres de tiques dans ce massif montagneux, ainsi que l'impressionnant risque de transmission de la maladie de Lyme. Lors de mes recherches pour en savoir plus, et lors de mes cours de parasitologie sur les tiques, j'ai découvert l'existence de la méningo-encéphalite à tiques (MET). Face au constat que cette maladie s'étendait de l'Est de la Chine et de la Russie jusqu'à l'Ouest de l'Allemagne et de la Suisse, j'ai voulu en savoir plus sur cette zoonose peu connue dans nos régions, alors qu'elle est très bien décrite dans les pays frontaliers. Ce fut la base et la motivation de ce travail.

La méningo-encéphalite à tiques est une maladie du système nerveux central due à un arbovirus de la famille des *Flaviviridae*. Elle est liée à la transmission par un vecteur de la famille des tiques, celui-ci étant *Ixodes ricinus* en Europe et *Ixodes persulcatus* en Russie et Extrême-Orient. Ce vecteur est capital, permettant la circulation du virus entre les espèces animales, mais étant également le principal réservoir du virus.

La maladie est décrite pour la première fois dans les années 1930, à la fois en Autriche et en Russie. Depuis, on n'a cessé de lui trouver de nouvelles aires géographiques d'implantation. Son émergence à la même époque dans de nombreux pays a entrainé des appellations diverses selon les régions : Russian Spring Summer Encephalitis en Sibérie, Frühsommer Meningoenzephalitis en Allemagne, maladie de Schneider, maladie de Kumlinge, encéphalite de la taïga… Aujourd'hui on retrouve principalement l'appellation de Méningo-encéphalite à tiques ou encéphalite à tiques, et Tick-Borne Encephalitis (TBE) chez les anglophones.

Elle est le plus souvent asymptomatique, mais si des manifestations cliniques avec une atteinte du système nerveux se déclarent, la mortalité sera de 1-2%, et de lourdes séquelles paralytiques sont également fréquentes. Il n'existe pas de traitement, mais la maladie peut être prévenue par une vaccination. Les autrichiens ont été les premiers à mettre en place une prévention efficace, dès les années 1970-80.

La méningo-encéphalite à tiques provoque 10000 hospitalisations dans le monde chaque année, dont 3000 en Europe. La France n'est que très peu touchée, avec une dizaine de cas par an. Cependant, les problèmes de santé publique rencontrés chez nos voisins allemands et suisses, associés à une recrudescence des populations de tiques et une volonté de retour à la nature d'une majorité de nos concitoyens ne doit pas nous faire croire que la maladie s'arrêtera à nos frontières.

Pour comprendre la MET, il faut connaître les relations qui existent dans la triade entre la tique-le virus-et l'homme. En conséquence, nous étudierons très largement les tiques et leur capacité vectrice dans la première partie de ce travail. Ensuite nous nous intéresserons au virus et à la maladie en elle-même. Enfin nous terminerons par les mesures de prévention contre les tiques et la MET, en étudiant la place qu'a le pharmacien d'officine dans cette prophylaxie.

Première partie: La tique, principal vecteur

I) Généralités

Les tiques font partie de la classe des arachnides et de la sous classe des acariens.

Ce sont des acariens de grande taille (3 à 8 millimètres à jeun au stade adulte), dont la taille peut tripler lorsqu'elles sont gorgées. Les tiques sont toutes des ectoparasites hématophages, et donc elles sont toutes potentiellement vectrices de maladies pour l'homme. Elles sont cosmopolites et peuvent parasiter de nombreux hôtes vertébrés (mammifères, oiseaux, reptiles).

Leur durée de vie est longue, jusqu'à une dizaine d'années, et certaines d'entre elles peuvent survivre plusieurs années sans nourriture. L'hiver, les tiques dures survivent sous les feuilles ou dans l'humus des forêts en se mettant en diapause (ralentissement du métabolisme). [1]

A) Classification

Taxonomie [2]:

Phylum : *Arthropoda*

Sous-Phylum: *Chelicerata*

Classe : *Arachnida*

Sous-classe: *Acari (Acariens)*

Super-ordre: *Anactinotrichida (Parasitiformes)*

Ordre: *Ixodida (Metastigmata)*

Les tiques sont regroupées dans l'ordre des Ixodida (=Metastigmata). Cet ordre compte environ 880 espèces, réparties en trois familles [3] [4] (Fig.1) :

-Les Ixodidae ou tiques dures, soit environ 700 espèces réparties en 5 grandes sous familles.

-Les Argasidae ou tiques molles, soit environ 180 espèces, réparties en 2 grandes sous familles.

-Les Nuttalliellidae, famille intermédiaire comprenant une seule espèce sans intérêt médical et isolée dans le Sud de l'Afrique.

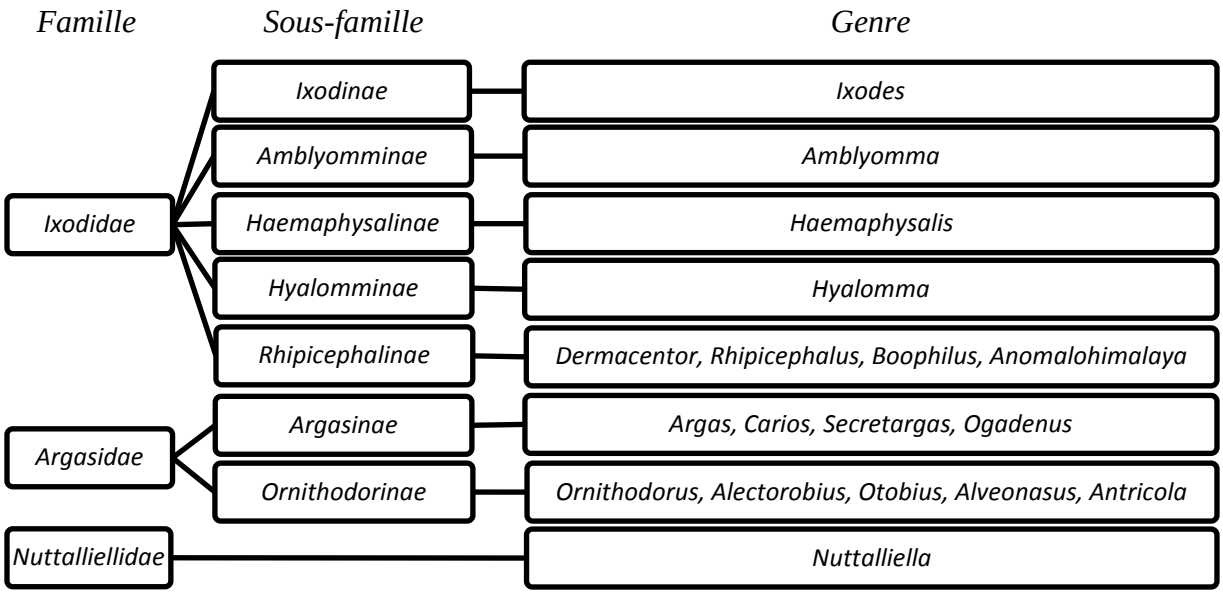


Figure 1 : Répartition des principales familles, sous-familles et genres de tiques [3].

B) Différenciation entre Ixodidae et Argasidae

De nombreuses différences anatomiques et environnementales permettent de différencier les Ixodidae et les Argasidae. Les principales sont rappelées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Différences entre Ixodidae et Argasidae [3] [5] [6]

Différences	Ixodidae	Argasidae
Morphologie	Présence d'un tégument sclérifié dur ("Tiques dures")	Tégument mou non sclérifié, à l'aspect de cuir ("Tiques molles") Présence de patellules.
	Rostre en position antérieure, visible depuis la face dorsale à tous les stades du cycle.	Rostre en position antérieure au stade larvaire, en position ventrale chez la nymphe et l'adulte.
	Pattes avec griffes et ambulacres.	Pattes avec griffes sans ambulacres.
	Présence d'un bouclier dorsal.	Absence de bouclier dorsal, peu de dimorphisme sexuel.
	Stigmates respiratoires derrière P4, entourées d'un péritrème.	Stigmates respiratoires entre P3 et P4, sans péritrème.
Environnement	Espèces exophiles, mœurs sauvages et contact avec l'hôte uniquement pour le parasitisme.	Espèces endophiles, mœurs domestiques et vie dans les gîtes/nids de l'hôte.
	Peu de repas sanguin, qui sont de longue durée (quelques jours). Activité diurne majoritaire.	Nombreux repas sanguins courts (15 minutes). Activité nocturne.
	La femelle réalise une seule ponte.	Possibilité de plusieurs pontes.
	Nombreux hôtes différents possibles.	Hôte bien défini, pique l'homme uniquement en cas de nécessité.

Figure 2 : Différences entre un Ixodidae et un Argasidae [7]

En haut: *Ixodes ricinus*, en bas : *Argas reflexus*. En colonne de gauche, les vues dorsales et en colonne de droite, les vues ventrales.

On peut remarquer le rostre terminal antérieur visible chez l'Ixode, ainsi que son bouclier dorsal noir couvrant un tiers du dos chez cette adulte femelle.

C) Tiques vectrices de la méningo-encéphalite à tiques

On connaît une dizaine d'espèces de tiques porteuses du virus TBE. Les deux principales espèces responsables de la transmission à l'homme appartiennent à la famille des Ixodidés et au genre Ixodes : ce sont *Ixodes ricinus* (ou tique du mouton) et *Ixodes persulcatus* (ou tique de la Taïga) [5] [8] [9].

Ixodes ricinus est l'espèce de tique la plus rencontrée en Europe et en France. Elle est présente de l'Afrique du Nord jusqu'à la Scandinavie, et de l'Irlande jusqu'aux montagnes de l'Oural. On la retrouve dans toute la France, sauf dans les régions montagneuses au dessus de 1300-1400 mètres et dans les garrigues trop sèches du pourtour méditerranéen. Elle est impliquée dans la transmission du sous-type Western European/CEE (Central European Encephalitis) du virus [10] [11] [12].

Ixodes persulcatus est distribuée de l'Europe de l'Est jusqu'en Chine et au Japon, traversant toute la Russie. En Europe, on peut la retrouver jusqu'aux côtes de la mer Baltique et l'Ouest de la Finlande. Elle est responsable de la transmission des sous-types West-Siberian et Far Eastern/RSSE (Russian Spring Summer Encephalitis) du virus. [13][14]

Ces répartitions géographiques se recoupent en Europe de l'Est (Ouest de la Russie) et dans les pays baltiques (Fig.3).

Les tiques du genre *Ixodes persulcatus* sont plus actives que celles du genre *Ixodes ricinus*. Elles se déplacent plus rapidement et sont plus "agressives" au contact de l'hôte, ce qui en fait potentiellement un meilleur vecteur pour le virus. [15]

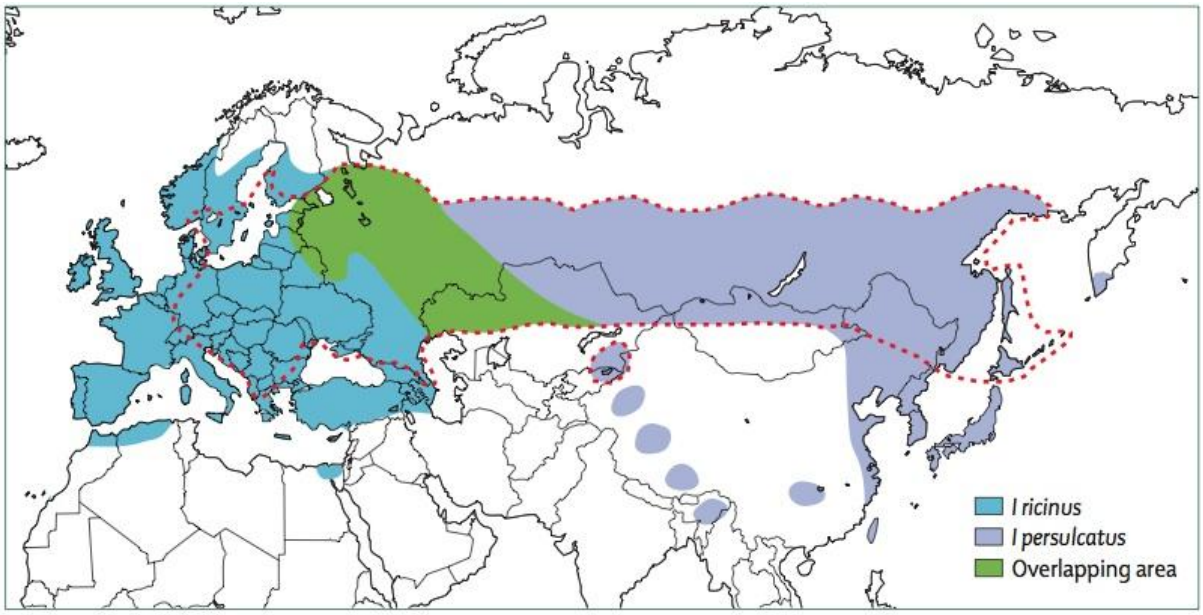


Figure 3: Répartition géographique *d'Ixodes ricinus* et d'*Ixodes persulcatus* [16]

Les pointillés rouges représentent la répartition géographique du virus TBE.

Les parties suivantes présenteront les caractéristiques propres à la famille *Ixodidae* et au genre *Ixodes*, et en particulier celles d'*Ixodes ricinus*, principal vecteur en Europe.

II) Description morphologique

Les Ixodes, comme tous les acariens, possèdent un corps globuleux non segmenté constitué de téguments formant un exosquelette. On ne distingue pas de tête. Le corps est composé de deux parties; le capitulum (gnathosoma) en partie antérieure et l'idiosome -correspondant à l'abdomen soudé au céphalothorax- en partie postérieure.

La croissance se fait par des mues successives et on distingue trois stases différentes: la larve, la nymphe et l'adulte (ou imago). La stase adulte est sexuée, avec un dimorphisme sexuel marqué. En dehors de la taille et de l'organisation de l'appareil génital, la différenciation entre les sexes se fera par le bouclier dorsal/scutum : chez le mâle, il recouvre la surface dorsale jusqu'au bord postérieur; alors que chez la femelle il ne recouvre que le tiers antérieur du dos pour permettre un meilleur gorgement en vue de la ponte. De plus, chez le mâle, la face ventrale est en grande partie recouverte par des plaques sclérifiées juxtaposées.

La morphologie et la taille varieront en fonction de la stase, du sexe et du gorgement en sang. A jeun, la larve est inframillimètrique (0,3 à 0,8 mm), la nymphe mesure 1 à 2 millimètres, les adultes mâles de 3 à 5 millimètres et les adultes femelles de 5 à 10 millimètres. [6] [17] [18] Voir Figure 4.

Figure 4: Les différentes stases d'*Ixodes ricinus* [10].

De gauche à droite : larve, nymphe, adulte femelle et adulte mâle non gorgés.
Un carreau = 1x1 mm.

A) Anatomie externe

1) Adultes

En partie antérieure, le capitulum comporte les pièces buccales qui vont permettre à la tique de se fixer à l'hôte et d'effectuer son repas. Ces pièces sont portées par la région basale du capitulum, appelée basis capituli. On distingue (Fig.5) [8] [17] [18]:

- Un hypostome axial ventral muni de plusieurs files de dents dirigées vers l'arrière. Il permettra une fixation solide à l'hôte, et participera au repas de la tique.
- En position dorsale et axiale, une paire de chélicères munis de crochets se superpose à l'hypostome (l'ensemble formant le rostre). Ces organes dilascérateurs vont couper la peau de l'hôte et servent de "doigt articulé".
- Latéralement, une paire de pédipalpes, qui enveloppent les autres pièces buccales au repos et qui ont un rôle sensoriel. Ils sont stabilisateurs lors de la morsure en restant en dehors des tissus. Ils présentent une dépression latérale interne et sont constituées de quatre articles:
    - le premier, court, articule le palpe sur la basis capituli et porte des chémorécepteurs.
    - le deuxième et le troisième, plus longs, portent des soies sensorielles.
    - le quatrième, très petit, est inclus dans une fossette ventrale du troisième article. Il est richement doté de soies sensorielles.

Le capitulum, qui ne se déforme pas avec le gorgement de la tique, est souvent utilisé en systématique pour différencier les genres et les espèces d'*Ixodidae.* Le genre *Ixodes,* avec un rostre plus long que large est dit longirostre.

La femelle possède des aires poreuses à la base de la face dorsale du capitulum.

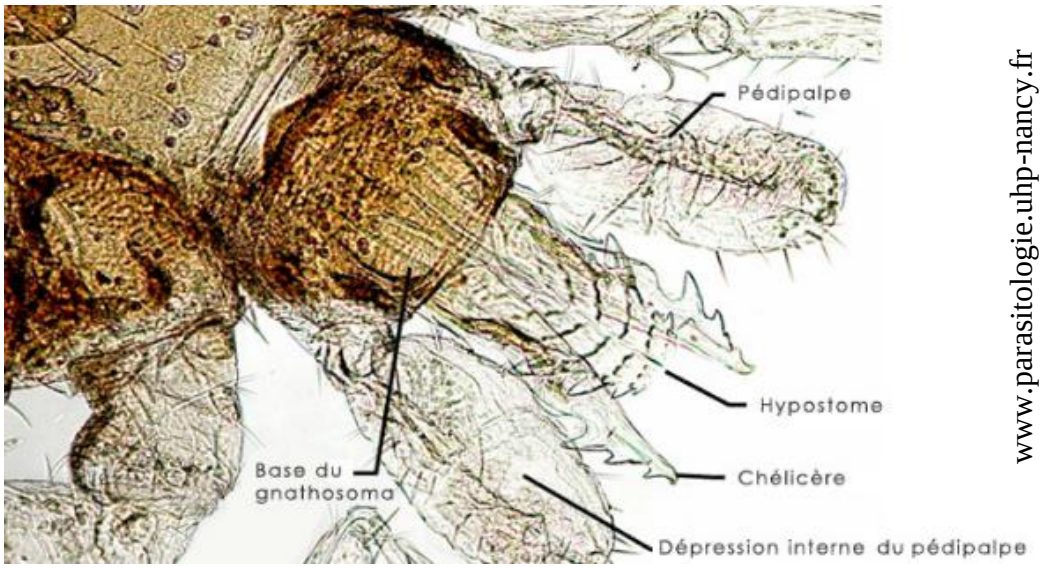


Figure 5 : Gnathosoma d'*Ixodes ricinus* [6]

En partie postérieure, l'idiosome présente en vue dorsale un écusson chitinisé ou scutum qui recouvre la totalité du dos chez le mâle et le tiers antérieur chez la femelle. Chez celle-ci, il est à peine plus long que large (spécificité d'*Ixodes ricinus*). Par opposition, le reste du tégument dorsal est nommé alloscutum.

En face ventrale, l'idiosome présente l'insertion de huit pattes, soit quatre paires, via des hanches (ou coxa) sclérifiées en position antérieure et latérale. La première paire de hanches présente une épine postéro-médiale (*Ixodes ricinus*). Les pattes sont formées chacune de six articles classiques : hanche, trochanter, fémur, patelle, tibia et tarse. Elles se terminent par deux griffes et une ventouse (ou ambulacre). [18]

La première paire de pattes porte sur le dos du tarse une petite dépression qui contient l'organe de Haller. Cet organe sensoriel olfactif est capital pour la tique: il est sensible aux phéromones, à l'hygrométrie, au gaz carbonique, à l'acide butyrique et à l'ammoniac (présents dans la sueur)… ce qui permet à la tique de localiser des hôtes potentiels. Les pattes possèdent également des poils sensoriels détectant les vibrations et les variations de températures. Ces différents éléments sensitifs sont primordiaux, en l'absence d'yeux chez les Ixodes. [5] [18]

En arrière des coxa P4, on trouve une paire de stigmates respiratoires (*Metastigmata*). Elles sont entourées d'un péritrème ovalaire, plaque poreuse munie de poils hydrophobes, permettant de retenir une fine épaisseur d'air et qui permet la survie en immersion totale. [5]

Dans l'axe médial, on distingue un orifice génital situé entre les coxa de P3. Chez la femelle, ce gonopore est une fente transversale et chez le mâle, il est en forme de U renversé [6]. Postérieurement, on trouve l'orifice anal; contourné par l'avant par un sillon périanal (*Prostriata, =Ixodes spp*) à bords presque parallèles. [19]

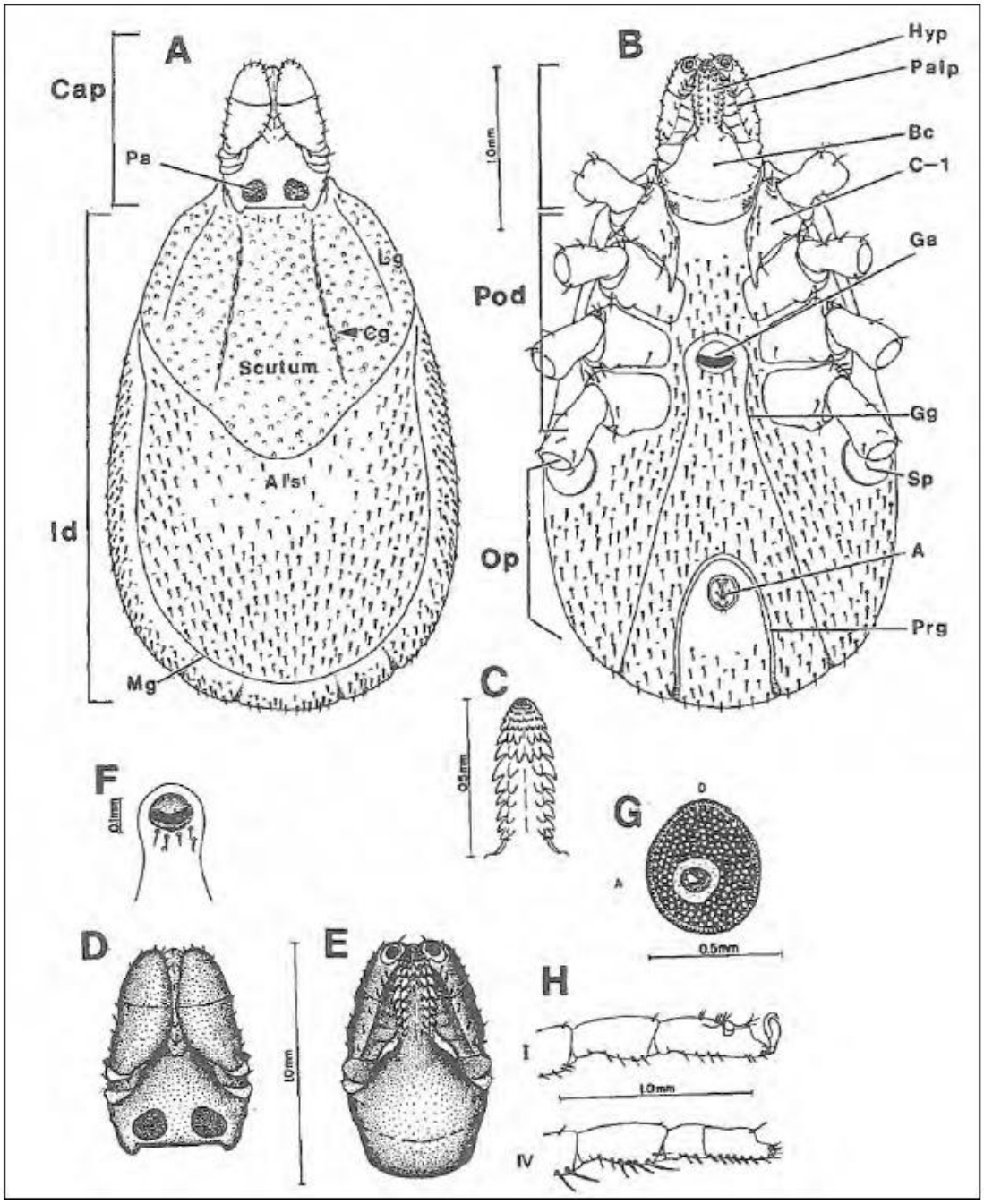
En face ventrale, on observe également des plaques, sillons et écussons, utiles en systématique.

2) Nymphes

Les nymphes ont une morphologie générale semblable aux adultes femelles. Comme vu précédemment, elles sont plus petites (1 à 2 mm). N'étant pas sexuées, elles ne possèdent pas d'orifice génital. Il n'y a pas de plaques sclérifiées en face ventrale et elles ne possèdent pas d'aires poreuses au niveau du capitulum. [18]

3) Larves

Les larves sont inframillimètriques, se distinguant difficilement à l'œil nu. Elles sont semblables aux nymphes mais s'en différencient facilement par la présence de seulement trois paires de pattes. Elles sont dépourvues de stigmates respiratoires, la finesse de la cuticule permettant une respiration transcutanée. [10]



Légende : **A** : Vue dorsale; **B** : Vue ventrale; **C** : Hypostome, vue ventrale; **D** : Capitulum, vue dorsale; **E** : Capitulum, vue ventrale ; **F** : Pore génital ; **G** : Stigmate respiratoire ; **H** : Segments terminaux des pattes I et IV.

A: Anus; Als: Alloscutum; Bc : Basis Capituli; C-1 : Coxa I; Cap : Capitulum; Cg : Sillon cervical; Ga : Pore génital; Gg : Sillon génital; Hyp : Hypostome; Id : Idiosome; Lg : Sillon latéral; Mg : Sillon marginal; Op : Opisthosoma; Pa : Aire poreuse; Palp : Pédipalpe; Pod : Podosome; Prg : Sillon périanal; Sp : Stigmate respiratoire.

Figure 6 : Morphologie générale d'*Ixodes ricinus*, exemple de la femelle adulte [20]

B) Anatomie interne

- **Appareil digestif**

Le tractus digestif commence en avant par une cavité buccale, constituée par la juxtaposition des chélicères et de l'hypostome lors du repas. En arrière se trouve un pharynx musculaire qui permet la succion du sang et sa déglutition vers un œsophage; il permet également l'émission de salive, via deux canaux salivaires qui le relie aux glandes salivaires. La salive joue un rôle majeur dans le repas sanguin (à la fois anesthésiante, anticoagulante, immunorégulatrice), et ces glandes sont très développées et volumineuses. L'œsophage débouche dans une cavité gastrique stomacale, présentant de nombreux diverticules ou caecums ramifiés, qui vont pouvoir se distendre lors du repas sanguin. C'est dans cette cavité que se dérouleront la digestion et le stockage du sang à long terme. Les caecums sont également en contact avec de nombreux organes, notamment les ovaires, ce qui explique le passage transovarien de nombreux germes pathogènes. Le tractus digestif se poursuit par un petit intestin court, aboutissant à un sac rectal, lui-même débouchant sur l'anus. [8] [17]

- **Appareil excréteur**

Une paire de longs tubes de Malpighi vont venir au contact des principaux organes de la tique. Ils se terminent dans le sac rectal. Ils vont collecter les déchets nitrogénés produits par les différents organes, ce qui va former des cristaux de guanine qui seront évacués via le rectum.
Ces tubes de Malpighi jouent également un rôle dans la régulation osmotique en éliminant l'excès d'eau ingérée lors du repas sanguin. La tique peut ainsi concentrer plus d'hémoglobine et de protéines dans sa cavité gastrique. [17]

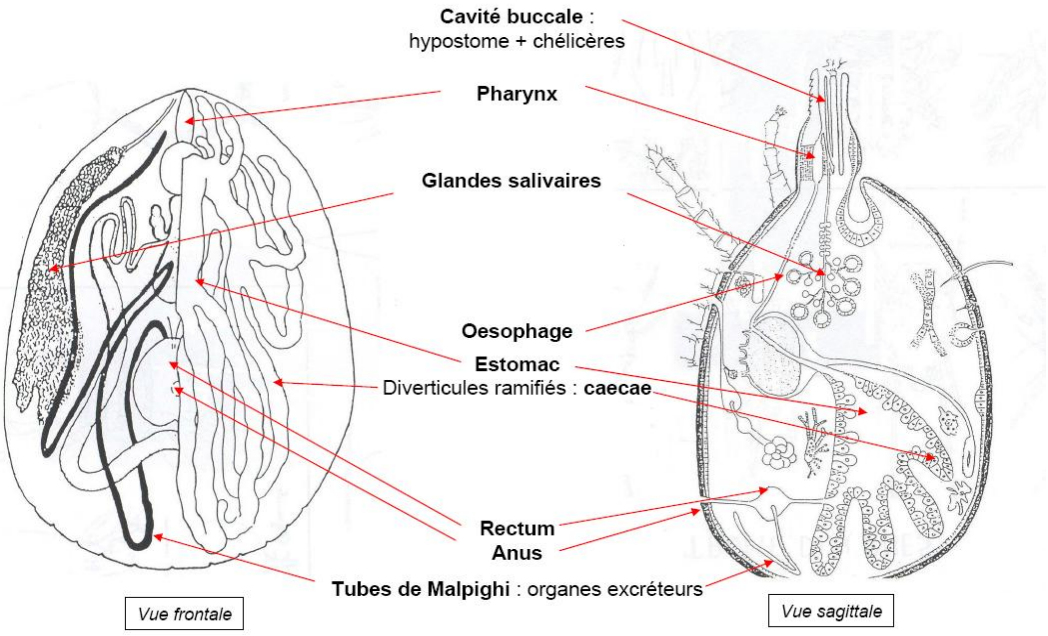


Figure 7 : Principaux organes digestifs et excréteurs d'une tique [21]

- **Appareil génital**

Chez la femelle, il n'y a présence que d'un seul ovaire médian volumineux en fer à cheval, reliés par deux oviductes latéraux à un utérus. Cet utérus est en contact avec le pore génital via le vagin, et avec un réceptacle séminal qui servira à stocker les spermatozoïdes. Il y a présence d'un organe de Gené, constitué d'une glande abouchant au niveau des aires poreuses. Cet organe permettra lors de la ponte de recouvrir les œufs d'une cire lipidique pour éviter la déshydratation.

Chez le mâle, deux testicules tubulaires rejoignent une vésicule séminale via deux canaux déférents. En partie postérieure à cette vésicule, un complexe de glandes accessoires est présent médialement; et la vésicule est en contact avec le gonopore par un conduit éjaculateur. [17] [21]

- **Appareil respiratoire**

Hormis les larves qui, grâce à leur respiration transcutanée, sont dépourvues d'appareil respiratoire, les autres stades présentent un système trachéolaire ramifié. Ces trachéoles se regroupent en deux trachées rejoignant chacune un atrium situé au niveau des stigmates respiratoires.

- **Appareil circulatoire**

La cavité générale de la tique est remplie d'hémolymphe maintenant la paroi sous tension, ce qui permet une résistance à l'écrasement. L'hémolymphe, en dehors du maintien d'une pression osmotique, constitue la principale réserve hydrique et sert au transport de métabolites et d'hormones. Un cœur est présent en partie postérieure de la face dorsale et permet une circulation de l'hémolymphe. Le rythme est irrégulier, et des arrêts de plusieurs secondes sont fréquents. [17]

- **Appareil nerveux**

Il est concentré en un ganglion cérébroïde, traversé par l'oesophage. Des nerfs moteurs et sensitifs vont aller innerver la tique.

III) Cycle de développement

Le cycle d'*Ixodes ricinus* est un cycle triphasique, où la tique devra à trois reprises chercher un hôte à parasiter. C'est un cycle télotrope, chacune des stases ayant un tropisme pour un hôte différent.

La durée du cycle est longue, et très variable selon les conditions climatiques, la saisonnalité, la région concernée et la réussite dans la recherche de l'hôte. Cette durée varie ainsi de 1,5 à 7 ans avec une moyenne de 2-3 ans. La tique ne passera que deux à trois semaines au contact de l'hôte, les phases parasitaires étant entrecoupées par de longues phases libres à terre, qui permettront notamment à la tique de muer. [22]

A) Déroulement du cycle

1) L'œuf

Une tique adulte gorgée se détache de son hôte après son repas sanguin et pond ses œufs dans un abri naturel (sous une pierre ou dans la litière végétale) à une trentaine de centimètres maximum de son lieu de chute. La femelle meurt après une unique ponte de 500 à 3000 œufs en 5 à 20 jours. Ces œufs éclosent après un temps d'incubation de 4 à 10 semaines, variable selon les conditions. Le développement est suspendu en hiver dans les régions trop froides. [8] [11]

2) La larve

Après éclosion, les larves ont besoin de deux semaines pour que leurs téguments durcissent et pour éliminer l'excès d'eau et de métabolites de l'incubation. La larve se met ensuite à l'affût d'un hôte potentiel pour se nourrir, mais peut jeûner plusieurs mois si nécessaire.

L'hôte recherché sera un petit vertébré, le plus souvent un rongeur ou un insectivore; la piqûre de l'homme, bien que possible, n'est que rarement rencontrée. Le repas dure 3 à 7 jours, la larve augmentant considérablement de volume en prenant 100 à 200 fois son propre poids de sang. Une fois le repas terminé, la larve se laisse tomber au sol, et se mue en nymphe en 4 à 8 semaines. Ce temps peut considérablement augmenter selon la saison, notamment si le repas a été réalisé à l'automne. [3] [22]

3) La nymphe

La taille de la nymphe est égale à celle de la larve gorgée. 2 à 3 semaines après la mue, elle va suivre un comportement semblable à la larve en se mettant à la recherche d'un hôte. L'hôte choisi sera souvent un mammifère de taille moyenne.

Après un repas de 3 à 7 jours, la nymphe se laisse retomber. La phase au sol qui suit sera en revanche beaucoup plus longue, avec un temps de 2 à 5 mois nécessaire pour atteindre le stade adulte. [22]

4) L'adulte

Après un temps de repos de plusieurs semaines, les adultes se mettent à nouveau à la recherche d'un troisième hôte, privilégiant les mammifères de grande taille.

Selon les auteurs, les mâles ne prennent pas de repas sanguin ou prennent un repas frugal vestigial. Sa principale préoccupation est de réussir à s'accoupler. La rencontre entre mâles et femelles se fait par émission de phéromones. L'accouplement peut se faire au sol (dans 85% des cas) ou sur l'hôte pendant que la femelle prend son repas; dans ce dernier cas la femelle ne pourra terminer son repas que si elle a été fécondée. La copulation se fait par l'introduction d'un spermatophore par le mâle à l'aide de ses chélicères dans le vagin de la femelle. Un mâle peut s'accoupler avec plusieurs femelles avant de mourir. [23]

La femelle, une fois gorgée après un repas de 8 à 10 jours, et fécondée, se laisse tomber au sol et cherche un abri. Il va s'écouler près de deux mois de préponte, nécessaire pour la digestion du sang et la maturation des œufs.

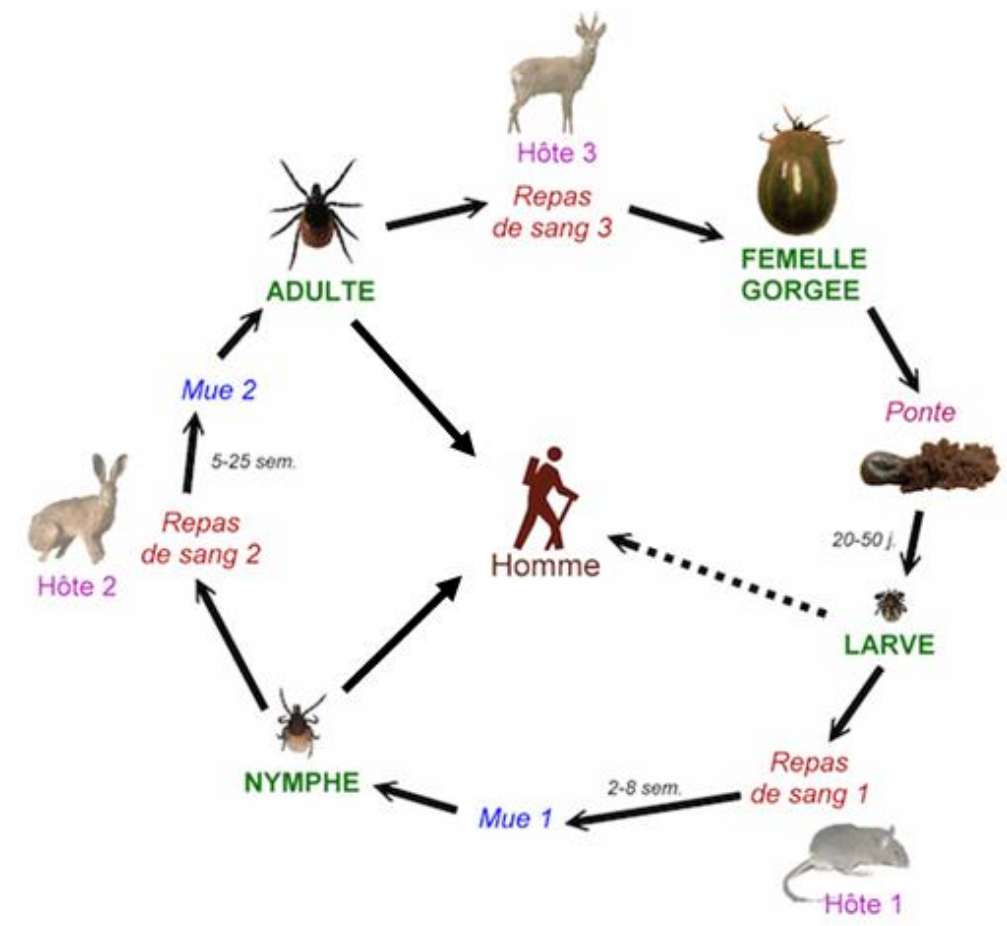


Figure 8 : Cycle d'*Ixodes ricinus* [24]

Malgré le nombre d'œufs pondus, la population reste assez stable, cela étant dû à de nombreuses pertes tout au long du cycle. Dès le départ du cycle, le taux de survie des larves est d'environ 5%; puis seulement 10% d'entre elles arriveront à muer en nymphes; enfin 10 à 20% des nymphes se transformeront en adultes. Selon les conditions, il peut donc falloir 1000 œufs pour obtenir un adulte. [25]

La parthénogénèse peut exister chez la tique mais reste un phénomène mineur, avec des œufs produits moins viables. [5]

B) Choix de l'hôte

Ixodes ricinus parasite des hôtes de nature très variée : mammifères de toute taille, oiseaux et même reptiles. Il y a quand même des hôtes préférentiels selon le stade de la tique, mais en leur absence, grâce à sa polyvalence, la tique pourra se rabattre sur un hôte occasionnel rencontré pour ne pas interrompre son cycle. [5]

Dans tous les stades, l'homme n'est pas un hôte principal et il est considéré comme un hôte accidentel. Les piqûres de larves sont possibles mais rares; ce sont les adultes mais aussi les nymphes qui piqueront l'homme, ces dernières pouvant passer totalement inaperçues grâce à leur petite taille. [18]

- Les larves vont préférentiellement se fixer sur des petits animaux, tels que:
    - les rongeurs : mulots, campagnols, écureuils
    - les insectivores : musaraignes et hérissons
    - les oiseaux : grives, merles, faisans, rouges-gorges, rouges-queues…

Une partie d'entre elles (~10%) se fixera sur de plus gros animaux, carnivores (putois, hermine) et ongulés.

-Les nymphes sont les moins exigeantes. Elles se fixent indifféremment sur de petits et grands mammifères. Elles parasitent les renards, lièvres, rongeurs, oiseaux… Dans les zones de pâturage, elles abondent chez les moutons d'où le nom vernaculaire de "tique du mouton".

-Les adultes sont beaucoup plus restrictifs et se retrouvent quasi-exclusivement sur des grands mammifères, essentiellement des cervidés en milieu sauvage, dont le chevreuil. Les animaux domestiques et d'élevage seront également pris pour cible : bovins et chevaux principalement, moutons, chiens, chats, chèvres, porcs… [3] [22]

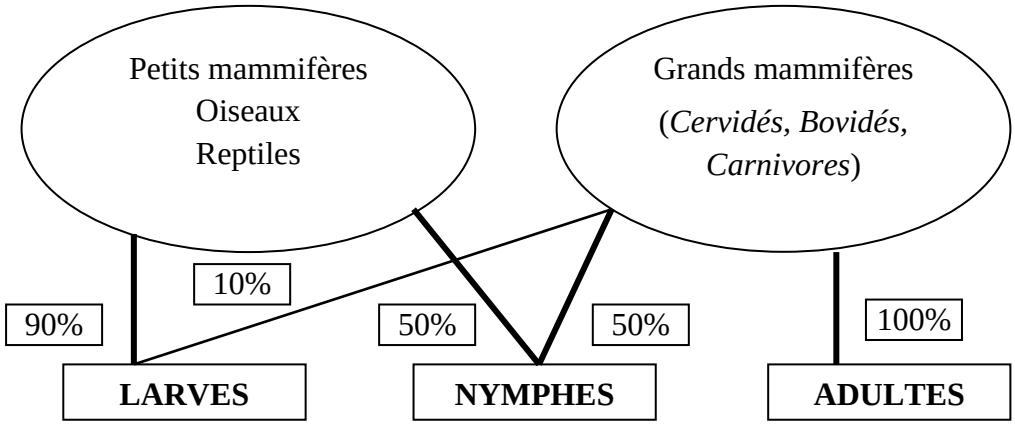


Figure 9 : Choix de l'hôte en fonction de la stase [11]

IV) Place dans l'environnement

A) Biotope

Comme nous l'avons vu, *Ixodes ricinus* sera retrouvée dans toute l'Europe. Cependant, sa distribution est très discontinue selon les régions. En effet, étant une tique exophile, sa survie dans le milieu extérieur dépendra d'un environnement répondant à des caractères physico-chimiques particuliers, notamment au niveau de la température et de l'hygrométrie.

La colonisation de nouvelles aires géographiques se fera majoritairement par portage sur l'hôte, et notamment par les oiseaux le long des couloirs migratoires.

1) Influence de la température

C'est le principal facteur dynamique (organogenèse, activité). Il existe un seuil de température en dessous duquel le cycle est stoppé et où s'installe un phénomène de diapause: la tique arrête sa maturation ou sa recherche d'hôte et s'enfouit dans le sol pour se protéger. Lorsque la température repassera ce seuil, la tique se remettra en mouvement. Ce seuil est estimé à 7-10°C chez *Ixodes ricinus* [25]. Des températures proches de ce seuil sur des longues durées favorisent un réveil plus rapide de la tique: en Suisse, si la température moyenne est de 4°C en janvier, on pourra observer des tiques dès début février; en revanche elles n'apparaitront qu'en mars si les températures sont négatives en janvier (-2°C) [26].

Même si l'activité et la vitesse de développement seront optimum à 15-20°C, la tique pourra survivre à de grandes amplitudes de température. Elle résiste très bien au froid pendant les mois d'hiver, d'autant mieux lorsqu'elle est gorgée. On retrouve des spécimens vivant dans la taïga sibérienne, où la température moyenne est inférieure à -10°C pendant 70 à 80 jours. La tique supporte moins la chaleur, avec un maximum de 32° C: au-delà la transpiration est trop importante à travers la cuticule et elle ira chercher la fraicheur dans l'humus forestier [27].

2) Influence de l'hygrométrie

L'hygrométrie sera encore plus importante que la chaleur pour la tique. C'est un facteur statique de survie. La tique doit lutter sans cesse contre la dessication. Le taux d'humidité de l'air doit rester supérieur à 80%, avec une limite de survie aux alentours de 70%. Les adultes, plus sclérifiés, résisteront mieux à une faible humidité relative.

Cette nécessité d'humidité influence le comportement de la tique lors de la recherche de l'hôte : la tique devra alterner des phases d'affût à un point haut sur des herbes, fougères, brindilles, ronces, et des phases de récupération dans la litière végétale. Plus la tique est jeune, moins elle est résistante et moins elle se postera haut. Les tiques adultes peuvent dans des conditions favorables aller se poster jusqu'à un mètre de hauteur, les stases immatures ne dépassant que rarement une hauteur d'affût de 20 cm. [5] [22]

Selon les conditions climatiques, la tique aura une activité majoritairement diurne, matinale et crépusculaire, ou même franchement nocturne [28].

3) Végétation

L'habitat d'*Ixodes ricinus*, doit donc répondre à des conditions d'humidité et de température. La végétation et ses produits de décomposition vont permettre d'assurer cette régulation thermique et cette hygrométrie suffisante.

On retrouve *I. ricinus* le plus souvent dans des forêts de feuillus tels que des forêts de chênes, de hêtres, de noisetiers, de châtaigniers, de charmes, d'aulnes… Elle recherche avant tout les biotopes abrités tels que des haies, buissons, fougères, bruyères; lorsqu'elle est présente dans des milieux ouverts, ce sera en général dans des prairies en bordure de bois ou des bocages [27].

Le biotope va également influencer la probabilité de rencontre d'un hôte potentiel. Les chevreuils, hôtes finaux principaux, se retrouvent dans des biotopes semblables à la tique: forêts clairsemées aux boisements diversifiés dominés par des feuillus.

I. ricinus peut également être retrouvée en milieu urbain, notamment dans les parcs et jardins publics où elle trouve un habitat lui convenant, avec des hôtes tels que des oiseaux et des rongeurs. [5] [29]

4) Altitude

Plus que l'altitude en elle-même, c'est l'absence d'une végétation suffisamment développée et l'absence d'hôtes réguliers qui sera limitant. Selon l'altitude, des températures moyennes trop basses influenceront également sur l'altitude maximum où persisteront des tiques.

Selon les régions considérées, *Ixodes ricinus* aura donc des altitudes maximales qui pourront varier. En France, on la retrouve généralement à des altitudes inférieures à 1000m avec un maxima à des altitudes de 1200-1300m [88]. En Europe centrale et notamment en République Tchèque, on a retrouvé des foyers de spécimens jusqu'à 1500-1600m d'altitude [30].

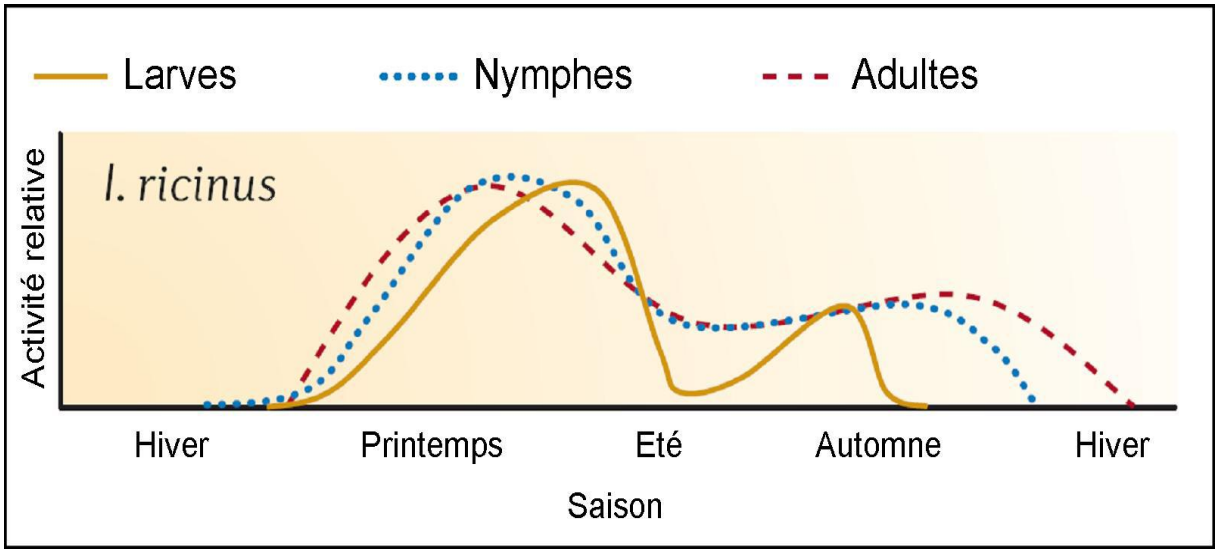
5) Variations saisonnières

On évalue les variations saisonnières de nombre et d'activité par l'étude de la charge parasitaire et par des récoltes sur la végétation par la technique du drapeau (drapeau blanc tiré au sol par un opérateur sur une distance donnée puis comptage du nombre de tiques récoltées).

La dynamique saisonnière est directement liée à la région et au climat considérés. Dans les pays Nordiques, les tiques ont une activité uniquement estivale (juin-juillet); au Maghreb, l'activité est quasi hivernale (février-mars). Dans les régions tempérées, l'activité commence à la fin de l'hiver avec un pic maximal en mai-juin. L'activité se poursuit jusqu'à la fin de l'automne avec une accalmie au plus fort de l'été, surtout lors d'années chaudes et sèches. L'intensité des pics et leur répartition dans le temps varient selon les années. En altitude, l'activité aura tendance également à être retardée [10].

Les larves ont besoin de températures supérieures pour se mettre en activité après avoir écloses. Elles ont un pic d'activité décalé d'environ un mois par rapport aux nymphes.

Cependant, dans les régions où la température chute brusquement en automne, les larves rentrent en diapause précoce sans s'être gorgées, et leur activité reprend de manière synchrone avec les nymphes aux printemps comme c'est souvent le cas en Alsace par exemple. D'autre part, si les températures montent rapidement au printemps, les larves pourront avoir éclos très tôt et seront présentes avec les larves et les nymphes de l'année précédente. Cette synchronicité a une importance majeure dans la diffusion de l'encéphalite à tiques, par transmission directe du virus des nymphes infectées vers les larves saines lors de co-repas [31].



Graphe 1 : Activité saisonnière d'*Ixodes ricinus* en région tempérée [32].

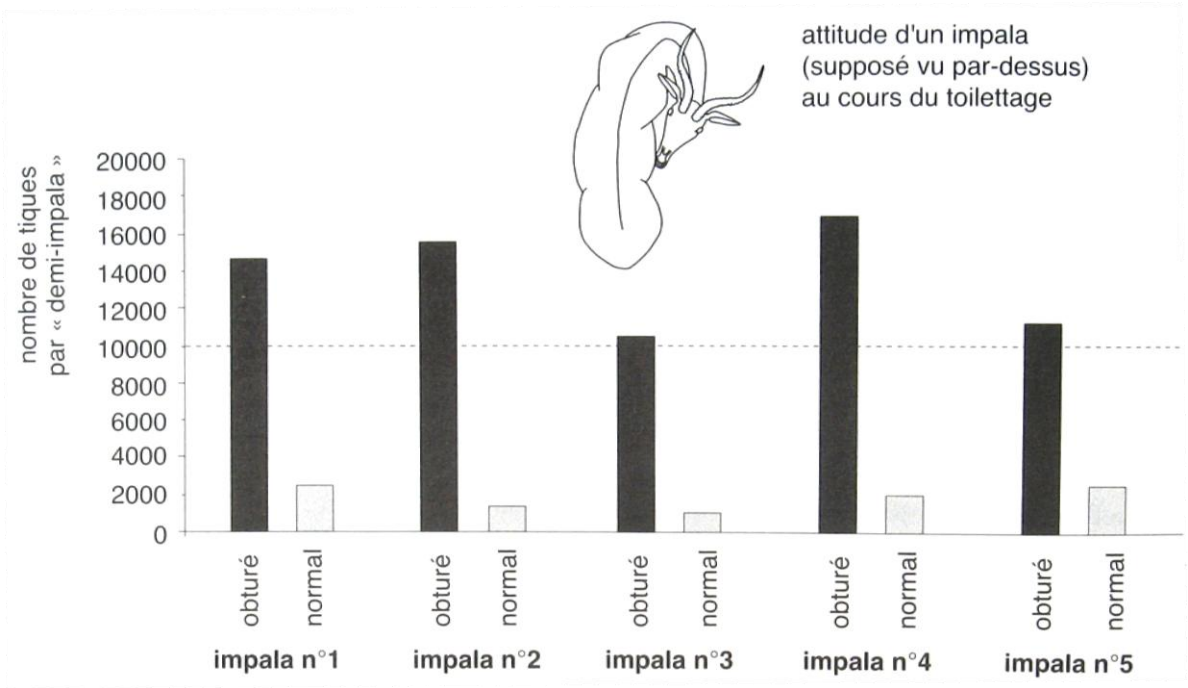
B) Place dans l'écosystème

1) Rôle des tiques

On peut se demander le rôle des tiques dans l'écosystème. On suppose qu'elles jouent un rôle dans la pression sélective naturelle. Les tiques augmentent en nombre parallèlement avec celui de leurs hôtes, d'où une régulation de leurs populations. Les tiques seraient également un facteur d'évolution des systèmes de réponse immunitaire de l'hôte.

De plus, par leur présence, elles ont permis la sélection naturelle des espèces ayant mis en place les meilleurs systèmes de lutte contre elles: toilettage pour les uns, épaississement de leur peau, diminution de la durée du cycle de reproduction pour d'autres. C'est ainsi que sont apparus l'épouillage chez les primates ou une symbiose entre certains oiseaux (étourneaux par exemple) venant débarrasser les bovins de leurs tiques [33].

Les impalas (sorte d'antilope) ont des interstices entre leurs incisives, ce qui leur permet de "peigner" les tiques. On peut observer une différence très significative de parasitisme entre un impala normal et un impala ayant ces interstices comblées par du ciment dentaire (Cf Graphe 2).



Graphe 2 : Exemple d'un mécanisme de défense contre les tiques.

2) Prédateurs naturels

Les tiques ont de nombreux prédateurs dans leur milieu naturel, ce qui permet de réguler leurs populations. Cette régulation est difficile à estimer *in vivo*.

Les principaux consommateurs de tiques sont les oiseaux, par exemple les passereaux qui viennent débarrasser le bétail de leurs tiques, notamment les pique-bœufs surnommés "tickbird" par les anglais. Les poules domestiques sont également d'excellentes prédatrices dans les élevages. Les mammifères insectivores tels que les taupes, musaraignes ou écureuils peuvent se nourrir de tiques, éliminant ainsi une grande partie de celles qui se fixent sur eux. Certaines espèces d'araignées et de fourmis sont également des prédatrices, dans des proportions difficilement quantifiables, mais qui pourraient être importantes [34].

On retrouve plusieurs hyperparasites des tiques, qui intéressent beaucoup les chercheurs. En effet, c'est un moyen de lutte vectorielle très intéressant.

Certaines espèces d'insectes de la superfamille des *Chalcidoidea* sont particulièrement étudiées, dont *Ixodiphagus hookeri*, une espèce de guêpe inframillimètrique qui pond ses œufs directement dans les tiques afin que ses larves puissent la dévorer de l'intérieur après éclosion. Ce parasite, très cosmopolite et présent naturellement dans nos régions est un bon moyen de lutte biologique contre les tiques. Malheureusement sa production de masse en élevage est impossible pour le moment et sa survie en milieu naturel est liée à la présence d'une grande population de tiques [35] [36].

Différentes espèces de nématodes (*Steinernema*, *Heterorhabditis*) introduisent des bactéries symbiotes qui vont lyser la tique, ce qui leur permet de s'en nourrir par la suite [37].

Enfin, des champignons entomopathogênes peuvent tuer *Ixodes ricinus*. C'est le cas par exemple de *Beauveria bassiana* ou de *Metarhizium anisopliae*. Leur utilisation pour lutter contre les tiques n'est pas pour le moment réalisable mais des études sont en cours [38].

Deuxième partie:

Capacité vectrice des tiques

I) Physiologie du gorgement, acquisition de germes infectieux

La capacité vectrice de la tique est essentiellement due à son cycle biologique : hématophage à tous les stades, elle multiplie les chances de contracter des germes et des les redistribuer par la suite. La diffusion des germes dans la cavité générale de la tique permet leur multiplication et leur dissémination à tous les organes, ce qui fait d'elle un excellent réservoir.

A) Physiologie du repas sanguin

1) Déroulement du repas

Après s'être accrochée à la proie, la tique se déplace grâce à ses griffes et à ses ambulacres sur la peau jusqu'à trouver un emplacement qui lui convient, une zone très vascularisée avec une épaisseur de peau relativement fine. Chez l'homme, ces emplacements seront en général au niveau des plis pour *Ixodes ricinus*, le plus souvent dans le creux poplité ou au pli de l'aine. On peut cependant les retrouver également sur les bras, derrière les oreilles et la nuque, ou à proximité des aisselles.

La tique va alors se stabiliser avant de trancher la peau grâce à ses chélicères. Elle enfonce peu à peu son rostre en libérant de la salive, ce qui permet la cytolyse de l'épiderme grâce à des protéases. Après environ une heure, la tique a réussi a enfoncé tout son hypostome dans la cavité ainsi formée. Grace à d'autres enzymes de sa salive, elle polymérise les tissus qui ont été lysées, ce qui forme une colle biologique autour de son rostre appelée "cément". La tique est donc telmophage, se nourrissant dans une cavité qu'elle crée (à la différence des moustiques solénophages par exemple) [3].

La tique peut ainsi se nourrir par aspiration de sang puis refoulement de salive. Ce refoulement régulier lui permet de contrôler les réactions de l'hôte et de se débarrasser de l'excès d'eau et d'ions qu'elle ingurgite. Voilà pourquoi plus une tique reste fixée longtemps sur un hôte, plus il y a de risques de contamination; en effet le nombre de relargages de salive potentiellement contaminée augmente avec le temps. Afin de contourner la réaction d'inflammation et de cicatrisation de l'organisme, elle injecte, toujours via sa salive, des prostaglandines et des anticoagulants qui vont inhiber l'hémostase et également des antihistaminiques et des immunosuppresseurs qui vont contrecarrer la réponse immunitaire [39].

La tique se gorge pendant environ une semaine, aspirant environ 200 à 300 fois son poids et augmentant son volume par 100. A la fin de son repas, la tique vide ses glandes salivaires, détruit le cément qu'elle avait produit et retirer son hypostome en s'aidant de ses pédipalpes. Puis elle se laisse tomber au sol [5].

2) Importance de la salive

La salive a donc une importance capitale pour la tique lors de son repas sanguin. Sa composition est extrêmement complexe, comprenant des centaines de protéines différentes, dont la plupart sont exclusives aux tiques et ne se retrouvent nulle part ailleurs dans le règne animal. De plus, la fonction de la grande majorité de ces protéines reste inconnue: on n'en connaît à peine que 5% [40].

Comme nous l'avons vu, la salive remplit de nombreuses actions [40] [41]:

-Anticoagulante, agissant tout au long de la cascade de coagulation. On retrouve ainsi des inhibiteurs directs du facteur X, de la thrombine, des inhibiteurs de type Kunitz/TFPI agissant au niveau de la voie extrinsèque de la coagulation, des anti-aggrégants plaquettaires, des agents de fibrinolyse et des prostaglandines vasodilatatrices. *Ixodes ricinus* possède une protéine de type Kunitz spécifique, appelée Ir-CPI (Ixodes Ricinus Contact Phase Inhibitor)

-Immunosuppressive, là aussi à quasiment tous les niveaux de réponse immunitaire. Il y a présence d'inhibiteurs du complément, d'inhibiteurs des interleukines notamment IL-2 (prolifération lymphocytaire) et IL-8 (chimiotactisme des neutrophiles), inhibiteurs du TNF-α (réaction inflammatoire), antihistaminique empêchant la dégranulation des basophiles. On retrouve des protéines comme IRIS (Ixodes Ricinus Immuno-Suppressor) inhibant la prolifération lymphocytaire. Présent dans la salive mais aussi dans l'hémolymphe de la tique, des "Immunoglobulin binding proteins" permettent de neutraliser localement les anticorps ainsi que ceux qui auraient pu être ingérés. L'immunosuppression locale facilite la prolifération des germes qui seront transmis. *Borrelia burgdorferi*, bactérie responsable de la maladie de Lyme, va jusqu'à s'associer via son récepteur OspC à la protéine salivaire Salp-15 de la tique pour déjouer son entrée dans le système immunitaire. Sans cette association, la prolifération de *B.burgdorferi* serait compromise [41].

-Création d'une cavité dermique grâce à ses protéases et à diverses enzymes lytiques.

-Formation d'un cément via des enzymes de polymérisation

-Action analgésique (démontrée pour l'instant que chez certaines espèces)

La salive des tiques intéresse énormément les chercheurs, pour deux raisons principalement. La première est son intérêt pharmacologique; la salive présente beaucoup de protéines exclusives et pouvant avoir un intérêt majeur en thérapeutique, notamment au niveau anti-coagulation (par exemple le Ir-CPI) et immunosuppression/régulation dans les maladies auto-immunes [41]. C'est dans le cadre de ces recherches qu'une équipe brésilienne travaillant sur un inhibiteur de type Kunitz des tiques *Amblyomma cajennense*, lui a également découvert des propriétés anticancéreuses anti-angiogéniques prometteuses [42].

La seconde raison d'intérêt pour les scientifiques, est la recherche de protéines spécifiques et nécessaires aux tiques pour la réalisation du repas, dans le but d'établir un vaccin "anti-tique". En effet, si les choses ne se déroulent pas correctement lors du repas pour la tique (début de coagulation, arrivée de globules blancs activés), celle-ci abandonnera rapidement et se détachera pour se laisser tomber au sol. Un vaccin permettrait de se prémunir de ce fait de toutes les maladies transmissibles par les tiques. Un vaccin animal existe depuis la fin des années 1980; c'est le TickGard® qui vise le Bm86, une molécule de la paroi interne de l'intestin de *Boophilus microplus*. Il est utilisé chez les bovins en Australie où son efficacité est modérée, à cause de sa spécificité limitée à certaines souches de cette tique. Un vaccin amélioré avec un adjuvant (TickGard Plus®) est relativement plus efficace [43]. Une équipe tchèque a découvert en 2009 une ferritine spécifique aux tiques leur permettant la digestion du fer. Celle-ci pourrait être la base d'un vaccin contre une majorité d'espèces de tiques [44].

B) Acquisition et transmission de germes infectieux

La tique peut être contaminée par un germe pathogène présent chez l'hôte lors de chacun de ses repas sanguins. Pour que cette transmission ait lieu, il faut que le microorganisme soit en phase virémique ou bactériemique, donc qu'il soit présent dans le sang. Dans le cas de la méningo-encéphalite à tiques (MET), la phase virémique est très courte, de l'ordre d'une semaine avant qu'il y ait présence d'anticorps. D'autres pathogènes présentant une chronicité chez l'hôte, comme dans les borrélioses, seront présents dans le sang plus longtemps. D'une manière générale, plus le repas sera long, plus la probabilité grandit qu'il y ait un pathogène dans le sang; et plus le volume de sang et donc le nombre de microorganismes ingérés augmente. [5] [8].

Depuis peu, on sait que le phénomène de co-repas (*cofeeding*) a une grande importance dans la contamination des tiques par des pathogènes (Fig. 10). Dans ce mode de transmission, une tique infectée contamine les tiques saines qui se gorgent à coté d'elle sur le même hôte. Cette transmission peut avoir lieu même en présence d'anticorps et sans phase virémique (bactériemique) chez l'hôte. Elle est plus efficace qu'une transmission "classique": un hôte en phase virémique aigue par le virus de la MET ne contamine que 10% des tiques qui se gorgent sur lui alors que le co-repas avec une virémie faible voire nulle entraine la contamination de 68% des tiques qui se gorgent côte à côte, cela étant certainement dû aux propriétés immunomodulatrices de la salive. Cette transmission est particulièrement utile dans le cas de pathogènes ayant des virémies (bactériémies) courtes, comme dans le cas de la MET, où la probabilité pour une tique de se gorger au moment de la présence sanguine est réduite [45].

Dans le cas du co-repas, la transmission peut se faire des nymphes vers les larves, assurant la pérennité et la diffusion du virus de la MET. Pour cela, il faut des conditions climatiques particulières, comme vu plus haut (Cf. Partie 1, IV, A, 5), comme c'est le cas en Alsace notamment. Dans cette situation, la distribution du virus peut évoluer rapidement [31].

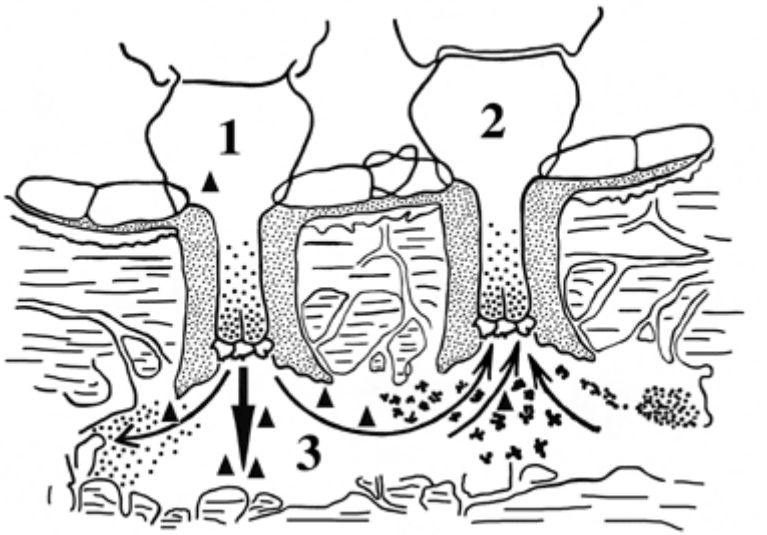


Figure 10: Illustration du co-repas chez la tique [21]

1: Tique infectée par un germe; 2: Tique saine; 3: Transmission du germe par relargage de salive au niveau de la lésion de gorgement.

Une fois la tique infectée, le germe peut se multiplier et via son intestin gagner la cavité générale d'où il pourra contaminer tous les organes, y compris les glandes salivaires. La tique ne contracte pas de maladies et le germe reste le plus souvent inactif. Les faibles changements morphologiques lors des mues permettent une transmission trans-stadiale. La tique est donc, en plus d'en être le vecteur, un excellent réservoir pour les germes.

Plus la tique est contaminée tôt dans son cycle, plus elle risque de retransmettre ce pathogène à un autre hôte lors d'un repas sanguin ultérieur (transmission vectorielle horizontale). Au moment du repas sanguin, suite à la sollicitation des glandes salivaires, le germe se réactive et se multiplie avant d'être transmis à l'hôte via la salive. Ce délai de réactivation et de mobilisation permet d'éviter la transmission de la plupart des germes par un retrait précoce de la tique effectué par l'hôte lui même [10].

Une transmission fécale par aérosolisation de fèces contaminées est possible mais est peu probable chez l'homme (pas de polyinfestation à proximité des voies aériennes). Une transmission percutanée ou via une barrière cutanée lésée par écrasement des tiques est en revanche réalisable et doit donc proscrire tout écrasement d'une tique entre ses doigts [46].

La transmission peut être verticale, par transmission trans-ovarienne de germes directement aux œufs, d'où une contamination des larves. Cela peut être le cas pour le virus de la MET. En République Tchèque, on a retrouvé une distribution constante du virus dans la population des tiques, avec des larves contaminées, malgré la conquête de territoires plus hauts en altitude qui limite les phénomènes de co-repas (population de tiques et d'hôtes beaucoup moins importante); dans cette étude, il semble que la transmission verticale suffit à la subsistance du virus chez les tiques [30].

II) Importance des tiques comme vecteur de maladies

Les tiques sont après les moustiques les principales vectrices de maladies sur la planète, et les premières au niveau de l'Europe non méditerranéenne. Elles sont vectrices d'une centaine de pathologies au niveau mondial, dont beaucoup sont encore mal connues ou inconnues: près de la moitié des fièvres qui suivent une morsure de tique sont d'étiologie incertaine. La plupart de ces maladies sont des zoonoses, touchant à la fois l'animal qui en est souvent le réservoir et l'homme qui reste un hôte accidentel de la tique [5] [33].

Dans cette partie, nous traiterons à part la borréliose de Lyme, qui dans nos régions, est de loin la principale pathologie causée par les tiques; et nous traiterons ensuite des autres maladies pouvant être transmises.

A) La borréliose de Lyme

1) Historique

Dès 1883, Buchwald décrit ce qu'il appelle une acrodermatite chronique atrophiante.

En 1909, Afzelius remarque l'apparition cutanée d'une rougeur arrondie chez plusieurs personnes en Suède après des piqures de tiques. Il appelle cette manifestation un "érythème chronique migrant" (=ECM), terme toujours employé. Par la suite, surtout en Europe, des manifestations neurologiques (comme des paralysies) et cardiaques (blocs auriculo-ventriculaires) semblèrent reliées à ces ECM. Les français Garin et Bujadoux décrivirent la forme neurologique en 1922. Ces cas étaient alors isolés et dispersés.

Puis, en 1975, dans le comté de Lyme dans le Connecticut aux Etats-Unis, deux mères de familles sont inquiétées par une quarantaine de cas d'arthrite juvénile (incidence de 4/1000). Elles alertent les autorités sanitaires. Un jeune rhumatologue, Allen Steere venant de l'université de Yale fut envoyé sur place avec une équipe d'épidémiologistes. Dès 1976, ils établissent un lien entre les 51 cas établis d'arthrite juvénile et des piqures de tiques ou des érythèmes migrants. Ils pensèrent également que ces cas pouvaient avoir des correspondances avec les cas isolés européens. Enfin, ils suspectèrent l'origine infectieuse car les douleurs étaient atténuées sous antibiothérapie. En 1981, un entomologiste, Willy Burgdorfer, isole des germes bactériens inconnus de l'intestin des Ixodes du comté de Lyme. Ces spirochètes, inoculés à des lapins, entrainèrent quelques jours plus tard le développement d'érythèmes migrants. La bactérie isolée sera par la suite nommée *Borrelia burgdorferi* en son honneur. Pour finir, en 1983, A. Steere isole la même bactérie dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et des biopsies de peau de personnes atteintes. On donna à la maladie le nom de borréliose de Lyme ou maladie de Lyme [47] [48] [49].

2) Epidémiologie

La maladie de Lyme est présente sur une majorité de l'hémisphère Nord, touchant les Etats-Unis, toute l'Europe, le Proche-Orient, la Russie et la Scandinavie, le haut du Maghreb, le nord de la Chine et le Japon. Sur l'hémisphère Nord tempéré, elle est la première maladie vectorielle avec plus de 50000 cas annuels en Eurasie et 20000 cas aux Etats-Unis [5] [49].

Une cinquantaine d'espèces constituent des réservoirs de la bactérie. Il s'agit de mammifères (micromammifères, hérissons, écureuils), d'oiseaux et de reptiles (lézards).

Aux Etats-Unis, le vecteur principal est *Ixodes scapularis* et on retrouve la maladie essentiellement sur la côte Est du pays ainsi que la Californie.

En Europe Occidentale, son vecteur principal est *Ixodes ricinus*, et la maladie suit donc la répartition de ce vecteur. L'Allemagne, l'Autriche et la Suisse sont particulièrement touchées, par exemple on dénombre 3000 cas annuels en Suisse [50]. En France, tout le territoire est potentiellement concerné mis à part le pourtour méditerranéen; en fait, la maladie est principalement présente sur l'Est de la France et particulièrement en Alsace. L'incidence sur la France est de 9.4/100000 habitants/an d'après le résultat de l'étude sentinelle de 1999/2000. Cependant, elle est supérieure à 30/100000 en Lorraine et 80/100000 en Alsace lors de cette même étude. Des études plus récentes réalisées par le CIRE Est (cellules de l'institut de veille sanitaire en région), en 2005, font état d'une incidence moyenne en Alsace de 180/100000 avec certains cantons qui ont même une incidence supérieure à 300/100000, soit 3/1000 (Fig. 11) [51].

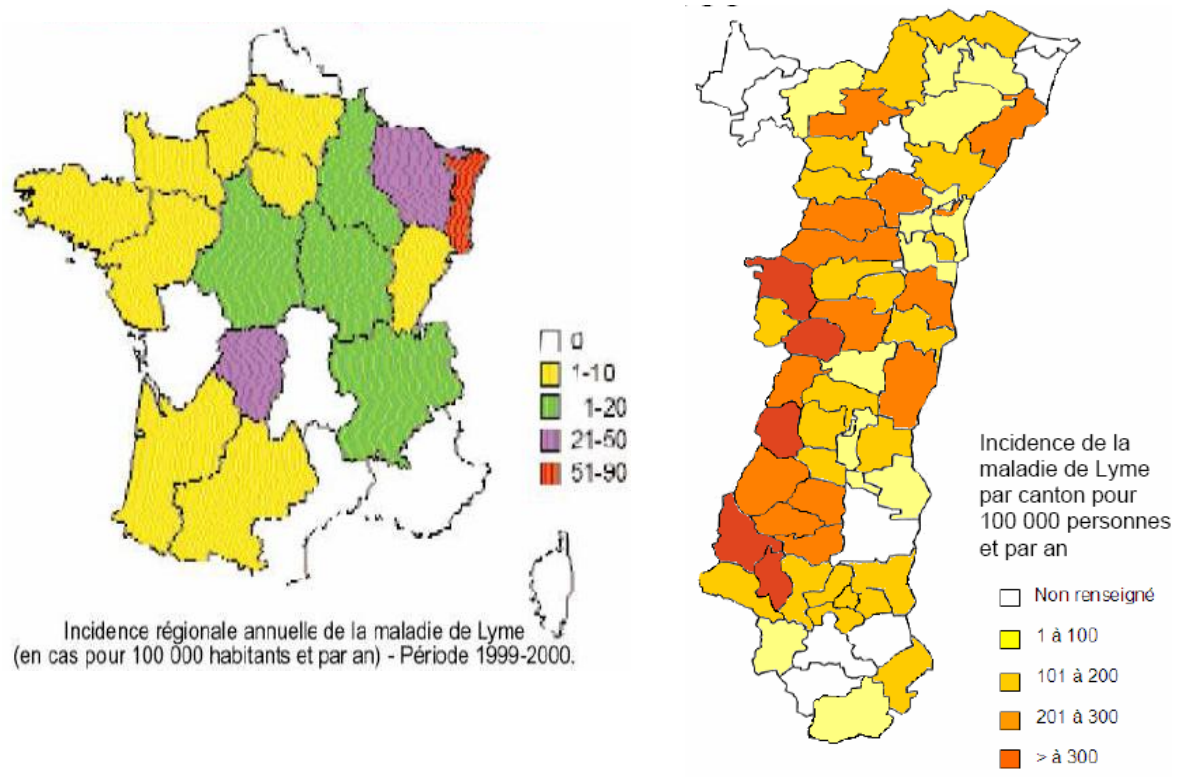

0
1-10
1-20
21-50
51-90
Incidence régionale annuelle de la maladie de Lyme
(en cas pour 100 000 habitants et par an) - Période 1999-2000.
Incidence de la maladie de Lyme par canton pour 100 000 personnes et par an
Non renseigné
1 à 100
101 à 200
201 à 300
> à 300

Figure 11 : Incidence de la maladie de Lyme

A gauche, résultats de l'étude Sentinelles réalisée en 1999/2000; A droite, incidence de la maladie de Lyme en Alsace entre 2001 et 2003 d'après l'étude du CIRE Est.

De nombreuses études ont été réalisées par des cellules régionales d'épidémiologie. L'institut national de veille sanitaire a publié dans un bulletin épidémiologique hebdomadaire de septembre 2010 une nouvelle carte de France actualisée reprenant les résultats de ces différentes études (Fig. 12) [52].

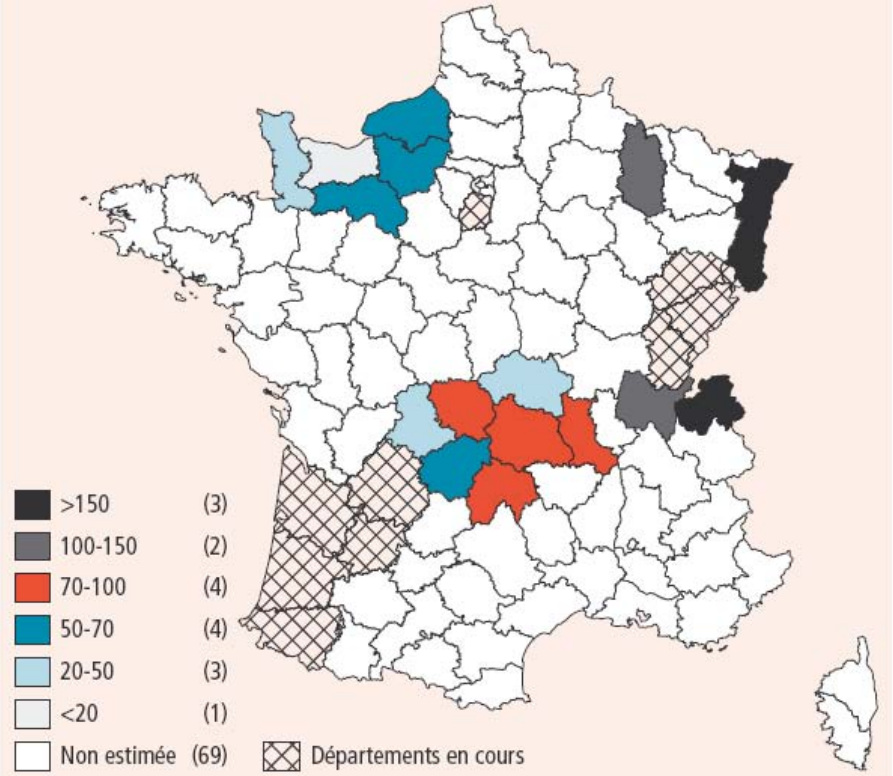


Figure 12: Carte partielle d'incidence de la maladie de Lyme selon les études régionales réalisées jusqu'en 2009.

Incidence pour 100000 habitants.

En France, on estime selon les sources à environ 10000 le nombre de nouveaux cas par an, voire même jusque 15000 selon l'institut Pasteur [53]. L'incidence et la prévalence semblent en augmentation ces dernières années, cependant il faut rester prudent car il y a plusieurs biais; on songe plus souvent à la maladie de Lyme en Alsace devant ses symptômes caractéristiques, les techniques de diagnostic se sont améliorées et les érythèmes migrants sont déclarés plus souvent. Malgré ces erreurs possibles, la maladie de Lyme serait quand même en augmentation.

Le taux moyen de contamination des tiques par la borréliose de Lyme est estimé à 2% pour les larves, 11% pour les nymphes et 17% pour les adultes dans le grand Est. En Alsace, ces moyennes sont supérieures avec un maximum dans les cantons de Munster et Guebwiller où les nymphes sont infectées à 20% et 16% et les adultes à 28% et 23% respectivement [1].

3) Bactériologie

L'agent de la maladie de Lyme est une bactérie de la famille des spirochètes.

Elle est mince et longue, de forme hélicoïdale. Elle mesure de 10 à 30 microns de long, pour un diamètre de 0,18 à 0,25 microns. Elle se déplace par des mouvements de rotation et de translation grâce à ses 7 à 11 flagelles. Elle partage des antigènes de surface avec d'autres spirochètes, ce qui pourra entrainer des faux positifs chez les patients atteints de syphilis ou de leptospirose. Le génome des Borrélies est très caractéristique, il est porté sur un chromosome linéaire principal mais également sur 9 plasmides circulaires et 12 linéaires. Ce génome segmenté où beaucoup de gênes sont redondants permettrait un polymorphisme important et une adaptation rapide à l'environnement [5] [54].

Les techniques de biologie moléculaire ont permis de diviser *Borrelia burgdorferi* sensu lato en au moins 17 variantes. Actuellement, cinq sont considérées comme pathogènes pour l'homme:

-*Borrelia burgdorferi stricto sensu* qui a un tropisme pour les articulations

-*Borrelia afzelii* qui provoque des affections cutanées

-*Borrelia garinii* qui est plutôt associée à des atteintes neurologiques

-*Borrelia spielmanii*

-*Borrelia bevariensis*

Toutes ces bactéries provoquent des ECM. Selon la région géographique, on retrouvera dans les tiques un "cocktail" de ces bactéries, ce qui explique le grand polymorphisme des complications de la maladie de Lyme et les difficultés diagnostiques. Au niveau des Etats-Unis, seule *Borrelia burgdorferi stricto sensu* est présente, ce qui facilite un peu la tâche; et ce qui inclut aussi que les schémas de diagnostic et de traitement seront différents en Europe et aux Etats-Unis [5] [55].

4) Mode de transmission

La tique se contamine en faisant un repas sanguin chez un hôte contaminé. Les borrélies se multiplient dans son tube digestif au contact des cellules épithéliales puis elles passent dans la cavité générale de la tique où elles se multiplient à nouveau. Elles contaminent alors différents organes, comme le cerveau, les glandes salivaires, les ovaires, les tubes de Malpighi. La tique peut ensuite transmettre des borrélies par la salive à un nouvel hôte parasité. Ces borrélies passent dans le sang et la peau de l'hôte.

Dans le cas d'une morsure de tique chez l'homme, on estime que le risque de contamination est très restreint si la tique est retirée dans les 24h, mais qu'il est total si la tique est restée fixée plus de 72 heures [1] [5].

En revanche, les bactéries ne seront pas gênées par le système immunitaire local dans un premier temps puisqu'il est inhibé par la salive de la tique. Une fois infiltrés dans l'organisme, les spirochètes diffusent dans la peau et dans le sang. Cette diffusion sanguine est comme nous l'avons vu grandement facilitée par la salive de la tique. Selon la variante de la bactérie, elle va aller se placer dans son organe favori [53].

La maladie de Lyme n'est pas contagieuse entre hommes; cependant, la transmission lors de greffe d'organe est possible [56] et la transmission par transfusion sanguine est suspectée.

5) Manifestations pathologiques

a) Phase primaire: phase précoce localisée.

Elle est caractérisée par l'érythème chronique migrant. C'est une lésion dermatologique circulaire ayant pour départ le centre de la morsure. Elle apparait de quelques jours à un mois après la piqûre. Elle grandit progressivement et est significative au-delà de 5 centimètres de diamètre. Elle fait généralement 10 cm à son maximum mais peut grossir jusqu'à 50 cm de diamètre. Le centre se décolore progressivement après environ deux semaines et l'érythème disparait en 3 à 4 semaines spontanément (dans de rares cas il persiste plusieurs mois). La lésion est chaude mais n'occasionne pas de prurit. L'ECM apparait dans environ la moitié des contaminations. Il est parfois accompagné de fièvres légères inconstantes ou d'asthénie voire de somnolences (syndrome pseudo-grippal) [51] [57].

Une mise en culture d'une biopsie de peau au niveau de l'érythème mettrait en évidence des borrélies mais elle n'est jamais demandé; en effet, après une piqure de tique et après avoir éliminé les diagnostics différentiels, l'ECM pose à lui seul le diagnostic et demande la mise en place d'un traitement. Durant cette phase, le bilan biologique reste quasi normal avec une possible augmentation de la vitesse de sédimentation et des transaminases uniquement [5].

Déjà à ce stade, la maladie est polymorphe et il existe des ECM qui n'ont pas pour centre la piqûre ou qui ne se décolorent pas au centre. Il faut faire attention de ne pas confondre l'ECM avec une inflammation locale due à la piqûre ou avec une réaction allergique à des médicaments ou à des crèmes [54] (Fig. 13).

Figure 13 : Erythèmes migrants et diagnostics différentiels [57]

A gauche et au centre, exemples d'érythèmes migrants; en haut à droite, inflammation locale due à la piqûre; en bas à droite, réaction allergique due à un médicament.

b) Phase secondaire:

Elle n'apparait que s'il n'y a pas eu de traitement en phase primaire. Elle est liée à la diffusion invasive des borrélies. Elle apparait de quelques semaines à quelques mois après l'ECM, dans certains cas, elle commence en même temps. On rencontre des manifestations cutanées, neurologiques, cardiaques, rhumatismales et oculaires qui sont isolées ou associées et qui dépendent de la (des) souche(s) inoculée(s) [5] [54] [57] [58].

-Atteinte cutanée: on peut observer des érythèmes migrants chroniques multiples, qui apparaissent en poussées successives (plus fréquents aux Etats-Unis). On observe également dans 20% des cas un lymphocytome borrélien qui est un petit nodule violacé, le plus souvent au lobe de l'oreille.

-Atteinte neurologique: c'est souvent à ce moment qu'est détectée la maladie. On observe un ensemble de symptômes regroupés sous le terme générique de neuroborréliose de Lyme. On décrit une triade : méningite lymphocytaire, névrite crânienne et polyradiculonévrite (syndrome de Garin Bujadoux en 1922) :

>La méningite lymphocytaire est d'évolution prolongée mais en général sans conséquence grave, provoquant uniquement des céphalées.

>La radiculonévrite est en revanche beaucoup plus pénible pour les patients. Des douleurs très violentes, comparables à celle du zona, et à prédominance nocturne vont les atteindre. Elles sont en général résistantes aux antalgiques classiques. Elles toucheront d'abord les trajets nerveux près du lieu de piqûre et elles s'étendront plus ou moins par la suite. Ces douleurs sont généralement accompagnées de paresthésies des membres touchés.

>La névrite crânienne peut toucher tous les nerfs, mais le nerf VII est le plus atteint. Son atteinte bilatérale pourra entrainer une paralysie faciale, ressemblant au syndrome de Guillain-Barré.

Une atteinte encéphalique plus discrète et fréquente entrainera des troubles du sommeil, de la mémoire et de la concentration, semblables à un syndrome dépressif.

-Atteinte cardiaque: il y a présence de troubles de la conduction et plus rarement de péricardites ou de myocardites. En général, ces troubles sont rares et restent bénins avec juste des palpitations ou des douleurs thoraciques. On retrouve parfois des cas de syncopes; mais la principale complication reste un risque de bloc auriculo ventriculaire qui peut passer du premier au troisième degré d'une minute sur l'autre. Ces troubles de conduction évoluant sur du très court terme sont assez spécifiques à la maladie de Lyme. Un électrocardiogramme de contrôle peut être effectué chez les malades (pas de consensus sur ce point).

-Atteinte rhumatologique: des arthralgies surviennent souvent au début de la maladie. Ces douleurs durent quelques jours et régressent. Par la suite, on peut avoir l'apparition d'arthrite vraie surtout au niveau du genou (parfois épaule et coude). Cette arthrite est souvent isolée et régressera le plus souvent dans les deux ans mais 10% des malades auront de l'arthrite chronique. On peut également avoir des polyarthrites au niveau des mains ou des pieds.

-Atteinte oculaire: si les bactéries vont se loger dans l'œil, le patient peut présenter des inflammations de toutes les parties oculaires (conjonctivite, kératite, névrite ophtalmique, uvéite), pouvant aller jusqu'à la cécité sans traitement.

-Autres atteintes: selon les nerfs atteints au niveau cérébral, il peut y avoir des paralysies, des dyspnées fatales (nerf phrénique)… On peut également avoir la présence de symptômes pseudo grippaux à répétition, une hépatomégalie avec augmentation des transaminases, une splénomégalie…

c) La phase tertiaire ou tardive:

Cette phase apparait des années après le début de la maladie. Contrairement aux deux premières phases, les cliniciens l'attribuent de plus en plus à une sorte de maladie auto-immune provoquée par la borréliose plutôt qu'à une action directe des bactéries. Ces réactions demeurent encore aujourd'hui mal comprises. Cette phase sera encore plus difficile pour le diagnostic, au vu du nombre de diagnostic différentiels pouvant être donnés. Il y a toujours plusieurs atteintes [5] [57] [58]:

-Atteinte cutanée: c'est la plus spécifique. C'est une acrodermatite chronique atrophiante ou maladie de Pick-Herxheimer. Un érythème localisé devient cyanotique et atrophique, entrainant la mise à nu des vaisseaux sanguins. Au départ réduit à une partie des membres inférieurs, elle s'étend progressivement. Elle est accompagnée en général d'arthrite.

-Atteinte rhumatologique: arthrites chroniques évoluant sur plusieurs années sans rémission possible. Les douleurs restent en général modérées et l'articulation la plus atteinte est le genou.

-Atteinte neurologique: il peut y avoir une atteinte médullaire avec une démyélinisation qui donnera des images IRM ressemblant à celles de la sclérose en plaques. Des atteintes centrales sont également présentes avec des troubles cognitifs divers dont des syndromes pseudo-Alzheimer.

d) Syndrome post-Lyme

Un certain nombre de patients, variable selon les études et selon les critères d'appréciation, présentera ce syndrome après avoir été guéris de la maladie de Lyme (traitement adapté, régression définitive des symptômes). Ces patients se plaignent d'asthénie, de douleurs diffuses, de myalgies, ou de difficultés cognitives apparaissant chroniquement ou en tout temps. Un traitement antibiotique prolongé n'a aucun effet sur ces symptômes, laissant penser qu'ils ne sont pas dus directement à des borrélies actives. Aujourd'hui, la cause reste inconnue et il y a débat si ce syndrome est du à une réaction inflammatoire réactionnelle, une cause auto immune ou à des germes inconnus qui seraient associés aux borrélies [50] [59].

e) Conclusion sur la pathogénicité

La maladie de Lyme a une faible mortalité. Les décès sont dus à des blocs auriculo-ventriculaires brutaux ou à des insuffisances respiratoires dues à des atteintes du nerf phrénique. Cependant, elle présente une importante morbidité, notamment due aux radiculonevrites très douloureuses et à sa longue chronicité avec des "rechutes" alors que les patients se croyaient guéris. Elle ne doit donc pas être négligée par le clinicien et doit être correctement suivie.

6) Diagnostic.

Le diagnostic de la maladie de Lyme sera compliqué, d'autant plus quand le praticien n'aura pas le contexte. Les diagnostics différentiels sont nombreux et les manifestions cliniques sont très polymorphes et peu spécifiques. Les imageries normales (scanner et IRM) feront croire à des manifestations psychologiques, voire à des simulations du patient, notamment dans les neuroborrélioses. Heureusement, dans les régions où la maladie de Lyme est très répandue (Alsace par exemple) la clinique pourra être reconnue assez rapidement et confirmée par une sérologie; mais le problème se posera chez un vacancier venu se promener en montagne et habitant une région n'ayant jamais vu de cas, où le diagnostic risque d'être long ou ne sera jamais posé.

Le diagnostic reposera sur une corrélation entre la clinique, l'épidémiologie et la sérologie. Il ne sera aisé que pendant la première phase et avec la présence d'une bonne anamnèse. La présence d'un érythème migrant après une piqûre de tique suffira pour le poser et commencer le traitement [57].

-Diagnostic indirect

Les anticorps seront développés 2 à 4 semaines après l'infection pour les IgM et après 1 à 3 mois pour les IgG. Ils sont utiles au diagnostic mais posent de nombreux problèmes:

- les IgM peuvent rester positifs longtemps après l'infection (jusqu'à 6 mois)

- les IgG peuvent rester longtemps négatifs après l'infection, ou continuer d'être synthétisés après guérison. Une sérologie positive ne permet donc pas de différencier une infection récente d'une "cicatrice sérologique"

La sérologie sera donc difficile d'interprétation, ce qui justifie des sérologies successives à 15 jours d'intervalle, qui permettront d'évaluer la variation du taux d'anticorps, pour poser définitivement le diagnostic [57].

De plus, le test ELISA utilisé pour quantifier les anticorps présente de nombreux faux positifs avec des germes possédant les mêmes antigènes de surface, principalement dans le cas de la syphilis; ou pour les IgM par réaction croisée avec certains virus (Epstein Barr et Cytomégalovirus). Les patients atteints de maladie auto-immune pourront voir leurs résultats également faussés [5].

Tout test ELISA positif en dehors d'un contexte épidémiologique ou positif douteux devra faire l'objet d'une confirmation diagnostic par Western Blot qui permettra d'identifier les borrélies par plusieurs antigènes de surface et même de connaître la variante mise en cause dans la maladie [57].

-Diagnostic direct

Il est peu utilisé même s'il peut apporter une aide au diagnostic des formes atypiques. La culture est contraignante, lente et reste peu fiable. Les techniques de PCR marchent relativement bien mais elles sont coûteuses et ne sont disponibles que dans certains laboratoires [58].

7) Traitement

Plus le traitement sera long à être mis en place, plus les risques de persistance des symptômes seront augmentés et plus le temps de guérison sera long. Dans tous les cas, il faut retirer la tique dès que possible, le risque de transmission de la maladie augmentant avec le temps de fixation comme nous l'avons vu.

Le traitement dépendra du stade de la maladie (les recommandations de l'InVS sont présentées également en annexe 1) :

-Traitement de l'érythème migrant: la doxycycline à 200 mg par jour et l'amoxicilline à 4 g par jour, toutes les deux pendant 14 jours par voie orale, sont indifféremment utilisées en première intention dans l'érythème simple. Dans le cas d'érythème accompagné de signes généraux ou de manifestations secondaires précoces, il est recommandé de faire un traitement de 21 jours [58]. Chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans, on utilisera l'amoxicilline, respectivement à 4 g/j pendant 14 jours pour la femme enceinte, et à 50 mg/kg/j pendant 14 jours chez l'enfant [57]. Ce traitement précoce de l'érythème migrant répond bien avec très souvent un arrêt de la maladie à ce stade. En tant que pharmaciens, il faut bien faire comprendre aux patients que ce n'est pas parce que l'érythème migrant a disparu qu'il faut arrêter le traitement; il faut absolument faire l'antibiothérapie jusqu'au bout.

-Traitement des autres stades: on utilisera une céphalosporine de troisième génération, le plus souvent la ceftriaxone (Rocéphine®). Elle sera utilisée à 2g/j (75 à 100mg/j pour les enfants) pendant 21 jours. Cet antibiotique est utilisé pour sa forte pénétration au niveau des tissus et du LCR, mais malheureusement sa pénétration intracellulaire est limitée. De plus, on utilisera de préférence la voie parentérale intramusculaire, ce qui rend l'acceptation de ce traitement difficile pour les patients. L'amoxicilline à 4g/j et la doxycycline à 200 mg/j, toutes les deux pendant 21 jours, peuvent également être utilisées, plutôt en deuxième intention [57] [58].

L'utilisation de traitements adjuvants à l'antibiothérapie reste limitée. Les AINS peuvent être prescrits dans les cas d'arthrite mais leur intérêt est mineur et les résultats médiocres chez la majorité des patients. L'utilisation d'une corticothérapie générale pour soigner les cas d'arthrite chronique est déconseillée mais est parfois utilisée après un traitement antibiotique [58].

Le suivi est primordial, en effet, le risque de récidives est très important dans la maladie de Lyme, de l'ordre de 50% pour les arthrites et de 25% pour les atteintes nerveuses. De plus, les acrodermatites chroniques atrophiantes sont très longues à se guérir, de un à cinq ans [5]. Ces rechutes sont dues à la difficulté d'éliminer tous les germes présents dans l'organisme. Les bactéries qui sont à l'intérieur des cellules ou le long des nerfs sont difficiles à atteindre par les antibiotiques. Le système immunitaire n'est pas d'un grand secours, les borrélies développant des changements d'antigènes de surface; et on ne sait toujours pas si les IgG ont un quelconque effet sur elles. Enfin, elles peuvent littéralement fuir devant nos défenses immunitaires, leur vitesse moyenne de déplacement dans les tissus mous étant d'environ 2 mm par minute, soit cinq fois plus vite qu'un polynucléaire neutrophile, le plus rapide de nos globules blancs [60].

Le suivi de la guérison de Lyme est rendu encore plus compliqué du fait que les variations des taux d'immunoglobuline ne seront pas d'une grande aide. Cependant, une seronégativation et une régression complète des symptômes dans les mois suivants une antibiothérapie pourront faire penser à une guérison complète.

Actuellement, on ne sait toujours pas si on peut être à nouveau contaminé par la maladie de Lyme après en avoir déjà subi une ou si cela peut entrainer une réactivation de bactéries restées présentes dans l'organisme, mais il semblerait que les anticorps naturels ne soient pas protecteurs contre une réinfestation [1].

8) Prévention.

La prévention la plus évidente est de ne pas se faire piquer. Il existe quelques règles faciles à mettre en place, développées plus loin (partie IV).

Un vaccin a été commercialisé en 1998 aux Etats-Unis par Smith Kline Beecham. Dénommé LYMErix®, il dérivait de l'antigène de surface OspA de *Borrelia burgdorferi stricto sensu*. Il ne protégeait pas contre les autres souches de borrélies et n'était donc pas utilisé en Europe. Son efficacité était relativement bonne (90% de prévention) mais il a été retiré du marché américain en 2002 à cause d'effets secondaires importants, notamment le développement d'arthrite auto-immune chez certains vaccinés. Un autre vaccin serait en développement chez GlaxoSmithKline mais qui ne protégerait toujours que de *B.burgdorferi stricto sensu* [58].

B) Autre maladies transmises par les tiques

Nous allons maintenant voir d'autres maladies transmises par les tiques de par le monde. Il ne s'agit pas ici de faire une liste exhaustive de pathologies mais de rappeler les principales maladies transmissibles par les tiques, afin de démontrer leur rôle capital de vectrices de maladies à travers le globe, notamment de maladies dites émergentes.

Une centaine de pathologies peuvent être vectorisées par les tiques et elles pourront être coinfectées par plusieurs germes transmissibles à l'homme. Des études en Allemagne [61] et dans l'ouest de la France [62] ont démontrées que cette coinfection est possible dans nos régions mais qu'elle reste en général minoritaire pour les germes étudiés (*Anaplasma* spp, *Babesia* spp, *Borrelia* spp, *Bartonella* spp, *Rickettsia* spp). Ces études n'incluent pas la recherche d'arbovirus, mais on peut supposer que statistiquement, des tiques sont également coinfectées avec ces germes.

Cette polyinfestation entraine deux principales conséquences: tout d'abord le diagnostic sera plus dur à poser pour le praticien avec des symptômes se superposant lors de la transmission de plusieurs maladies, et deuxièmement, le développement de plusieurs pathologies en même temps entraine un risque non négligeable d'exacerbation du tableau clinique avec des conséquences pour la santé du patient.

1) Bactéries

a) Rickettsioses

Les rickettsies sont des très petites bactéries qui ne prennent pas la coloration de Gram. Elles ont besoin de milieux intracellulaires pour se développer: ces bactéries se laissent phagocyter, puis lyse le phagosome pour se déplacer dans le cytoplasme. On connaît une vingtaine de rickettsies actuellement mais d'autres bactéries mal connues pourraient être apparentées. Elles sont toutes vectorisées par des acariens. On les classe en deux groupes, le groupe des typhus, dont la vectorisation se fait par les poux et les puces (non traité ici); et le groupe des fièvres pourprées (SFG: Spotted Fever Group) vectorisé par les tiques [63].

Les rickettsioses touchent l'ensemble du globe, l'étendue de chaque maladie suit strictement la répartition géographique de son vecteur, différente selon les espèces. Les tiques font office à la fois de vecteur et de réservoir, une transmission trans-ovarienne de génération en génération est souvent réalisée. La transmission à l'homme se fait par la salive de la tique [47].

Dans tous les cas, les rickettsies se multiplient localement au point d'inoculation dans l'endothélium vasculaire, provoquant des vascularites. Selon les espèces, cette réaction au lieu de la piqûre entraine une escarre nécrotique. Dans toutes les rickettsioses, les viscères seront plus ou moins atteints par des péri-vascularites.

-Fièvres pourprées simples.

On en retrouve différentes, comme les fièvres pourprées américaines ("des Montagnes Rocheuses", "typhus de Sao Paulo"), dues à *Rickettsia rickettsi*, touchant toute l'Amérique, du Canada à l'Argentine, vectorisé par *Rhipicephalus* ou D*ermacentor* spp. ; *R. helvetica* touchant toute l'Europe centrale, lié à *Ixodes ricinus*; etc. [5] [63].

Dans toutes ces rickettsioses, après une incubation d'environ une semaine, survient un syndrome pseudo-grippal avec de la fièvre à 40°C et des céphalées, une prostration et des myalgies (syndrome appelé *tuphos*). Vers le 5ème jour de fièvre, on retrouve une éruption cutanée maculo-papuleuse débutant aux poignets et aux chevilles, qui va ensuite s'étendre. Cette éruption oriente le diagnostic. Des complications risquent d'apparaitre, comme des défaillances rénales et pulmonaires, un purpura fulminans ou une gangrène. La mortalité dépend de l'espèce, elle varie jusque 4-8% pour la fièvre des Montagnes Rocheuses [14].

-Fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Elle est due à *Rickettsia conorii subsp. conorii*. Elle est vectorisée par *Rhipicephalus sanguineus* qui est également le principal réservoir. Elle touche tout le pourtour méditerranéen, l'Afrique dans sa totalité et le large littoral de la mer Noire. En France, elle touche toute la moitié sud du pays. A noter que trois rickettsioses voisines touchent également le Moyen-Orient et l'Inde [63].

Après une incubation d'une semaine, un syndrome pseudo-grippal apparait, avec une fièvre au-delà de 39°C (80% des cas) associé de céphalées intenses et de photophobies, parfois jusqu'à une confusion mentale.

Le site d'inoculation se nécrose sur une zone allant de 0,5 à 2 cm, entourée d'un halo érythémateux (75% des cas). Le quatrième jour de la fièvre apparait un exanthème avec des macules-papules rosés, débutant par le tronc, qui s'étend sur tout le corps en 72 heures, en respectant la face. La mortalité sans antibiotiques est de 3% [63].

Le diagnostic sera avant tout clinique: l'association fièvre - éruption cutanée - lésion nécrotique au site de la piqûre en période estivale, en zone d'endémie, doit systématiquement faire évoquer le diagnostic dans le cas de la fièvre boutonneuse [63]. Le diagnostic clinique sera plus compliqué pour la fièvre des montagnes rocheuses s'il n'y pas de notion de piqûre de tique, avant l'éruption cutanée qui aidera le clinicien. Les rickettsioses seront associées à une thrombopénie et éventuellement à une hyponatrémie. Le diagnostic biologique indirect se fera toujours par immunofluorescence indirecte, avec une recherche ciblée selon l'origine géographique. Un diagnostic direct peut être réalisé sur une biopsie d'escarre ou sur le sang du patient, par PCR ou par mise en culture dans des laboratoires spécialisés [14] [63].

Le traitement est constitué par des antibiotiques à pénétration intracellulaire comme les tétracyclines, les macrolides et les fluoroquinolones. Le traitement de référence est la Doxycycline à 200mg/j pendant une semaine (ou jusque 48 heures après apyrexie). Le traitement répond toujours bien et il n'y a pas de résistance connue à cet antibiotique des Rickettsies [5].

-Cas particulier du TIBOLA

Rickettsia slovaca, fortement liée à la tique *Dermacentor marginatus,* présente un tableau clinique particulier. Elle est responsable du syndrome TIBOLA (TIck-BOrne LymphAdenopathy). Décrite pour la première fois en 1997, elle serait l'une des principales rickettsioses en Europe. Elle a été décrite dans toute l'Europe Occidentale, y compris la France [63].

Après une incubation d'une semaine, on observe une escarre au point d'inoculation, située en général au niveau du cuir chevelu (site de piqûre préférentiel de *Dermacentor marginatus*). Elle est associée à des adénopathies cervicales multiples, le plus souvent douloureuses. Un syndrome pseudo-grippal y est associé. Bien que résolutif spontanément en quelques jours, la lésion va pouvoir être le siège d'une surinfection bactérienne, et on observera une alopécie résiduelle. L'asthénie peut également rester plusieurs mois [5].

Le diagnostic se fera de la même façon que pour les autres rickettsies, mais le développement d'anticorps est irrégulier. Le traitement sera également effectué par la prise de Doxycycline sur une durée courte [63].

A noter que *R. slovaca* peut être également responsable de fièvre pourprée, y compris en France, un cas ayant été décrit dans la Meuse [64].

b) La fièvre Q.

La fièvre Q est causée par *Coxiella burnetti*, une bactérie intracellulaire voisine des rickettsies. Elle est gram négatif. Elle est totalement cosmopolite, ayant été décrite dans tous les pays continentaux. Le réservoir animal est constitué par la quasi-totalité des mammifères, des oiseaux, des reptiles et des poissons. La transmission est due à un contact direct avec des produits d'origine animal infectés (lait, beurre, viande crue, déjections, poils, muqueuses) et par l'inhalation de poussières en suspension. La transmission par les tiques à l'homme est minoritaire mais les tiques jouent un rôle non négligeable de réservoir et dans la distribution du germe aux animaux. La transmission interhumaine est possible par transfusion sanguine ou transplantation [63] [65].

Ce germe est hautement infectieux, la transmission d'une seule bactérie permettant le développement de la maladie [66]. De plus il est résistant dans le milieu extérieur. La séroprévalence varie de 5% à Marseille à 30% dans certains villages des Alpes [5].

La maladie est asymptomatique dans 60% des cas et présente un tableau clinique polymorphe après une incubation de deux à trois semaines [63] [66] :

-forme pseudo-grippale avec une température à 40°C, des frissons et des myalgies. La guérison intervient spontanément en 15 jours, accompagnée d'une asthénie qui peut durer plusieurs mois.

-forme respiratoire se présentant comme une pneumopathie atypique avec douleurs thoraciques et toux sèche. La radiographie présente des infiltrats dans tout le parenchyme. Cette forme peut être mortelle par décompensation d'une dyspnée.

-forme hépatique, d'une simple élévation de transaminases jusqu'à l'ictère.

-d'autres formes neurologiques (méningite, encéphalite), et cardiaques (endocardite mortelle chez les immunodéprimés) sont décrites.

-la fièvre Q entraine presque toujours un avortement chez les femmes enceintes touchées [63].

La maladie est mortelle dans environ 1% des cas. Le diagnostic est effectué par immunofluorescence indirecte. Le traitement est constitué par la doxycycline 200mg/jour par voie orale, éventuellement associé à de l'hydroxychloroquine, pendant 15 jours, sans résistance particulière [63].

c) Les ehrlichioses

On retrouve deux maladies apparentées cliniquement mais d'origine étiologique et d'épidémiologie différentes sous le terme générique d' "ehrlichiose". Tout d'abord l'anaplasmose humaine ou ehrlichiose granulocytique humaine (EGH), due à *Anaplasma phagocytophilum*; répandue dans le Nord-Est des Etats-Unis et retrouvée en Europe dans une cinquantaine de cas diagnostiqués seulement, dont quatre en Alsace et un en Lorraine, mais avec une séroconversion en augmentation dans les populations à risque [5] [67]. Son vecteur est *Ixodes ricinus*.

L'autre pathologie est l'ehrlichiose monocytique humaine (EMH), due à *Ehrlichia chaffeensis*, qui est présente quasi-exclusivement aux Etats-Unis où elle sévit assez fortement, sa prévalence dépassant parfois la maladie de Lyme selon les cantons [5].

Les deux bactéries sont intracellulaires, voisines des rickettsies. Ces bactéries se présentent sous la forme de petits cocci. Elles sont étroitement liées à la transmission par des tiques ou des puces, via la salive [5].

Les deux pathologies ont une clinique semblable. La bactérie se multiplie dans les monocytes ou les granulocytes, en inhibant la fusion phagosome-lysosome et en restant dans sa vacuole d'endocytose pour se multiplier. Dans la très grande majorité des cas, les symptômes passeront inaperçus ou ne seront pas évocateurs (fièvre, céphalées) : on estime que seulement un cas sur cent est diagnostiqué, les autres étant infracliniques. Ils seront parfois accompagnés d'une méningite; plus rarement de rhabdomyolyses potentiellement fatale. Cependant, les ehrlichioses provoqueront très souvent des leucopénies et des thombocytopénies. Cet effet "immunosuppresseur", lorsqu'il est associé à une pathologie préexistante chez le patient ou à une coinfection, sera responsable d'une grande partie de la dangerosité de cette pathologie [5].

Le diagnostic se fera par frottis sanguin coloré au Giemsa qui mettra en évidence des inclusions bactériennes dans les monocytes ou les granulocytes. Une sérologie par immunofluorescence indirecte est également réalisable [14]. Le traitement sera constitué de doxycycline à 200mg/j jusqu'au rétablissement [5].

d) Les fièvres récurrentes à borrélies.

Les borrélioses, mis à part celle spécifique de la maladie de Lyme, sont principalement dues à des tiques molles du genre *Ornithodoros*. De très nombreuses borrélioses touchent la quasi-totalité du globe (espèces africaines, hispano-africaines, du Moyen Orient, d'Asie, Venezuela, Etats-Unis, Canada, Mexique, etc.). En général, l'espèce de borrélie sera devenue spécifique d'une espèce de tique au fur et à mesure de son évolution. Les tiques sont en général les principaux réservoirs, transmettant leur contamination à leur descendance et/ou se recontaminant sur l'hôte (plusieurs générations de tiques molles vivent et se succèdent dans le gîte de l'hôte). Les tiques molles ne piquent l'homme qu'en cas de nécessité en général, ce qui explique le nombre de cas assez limité. La transmission a lieu par la salive ou par les déjections des glandes coxales émises pendant le repas [3] [47].

Après 6 à 7 jours d'incubation, on voit apparaitre une fièvre à 40-41°C accompagnée de myalgie, d'arthralgie et de céphalées. Cette fièvre reste en plateau pendant environ une semaine, souvent accompagnée d'une hépatomégalie. Puis elle se normalise brusquement, entamant une phase de rémission d'environ 7 jours. Après cette rémission, une nouvelle fièvre identique réapparait. S'ensuit plusieurs épisodes de fièvre/rémission de durées de plus en plus courtes jusqu'à une guérison totale. L'évolution générale est le plus souvent très favorable. Le traitement par doxycycline est efficace [14] [68].

e) La tularémie.

C'est une maladie infectieuse rencontrée exclusivement dans l'hémisphère nord. Elle est due à la bactérie *Francisella tularensis*, coccobacille gram négatif aérobie. On distingue deux souches principales, *Francisella tularensis tularensis* touchant l'Amérique du Nord et dont la mortalité peut atteindre 15%, et *Francisella tularensis holartica* touchant l'Europe, la Russie et l'Amérique du Nord, dont la létalité se limite à 1%. Le réservoir est constitué par une centaine de mammifères, d'oiseaux mais ce sont les lièvres qui sont le plus souvent en cause : on estime que 95% du réservoir français est dû aux lièvres [47] [69].

La transmission a lieu lors de manipulations de cadavres/dépeçages (passage par des microfissures cutanées ou ophtalmiques), consommation de viande crue ou par mise en suspension de débris de cadavres ou de litières. La part d'inoculation par les tiques (Ixodes et Dermacentor) n'est pas négligeable, étant estimée de 10 à 20% des cas. Les tiques jouent également un rôle certain dans la dissémination de la maladie dans les populations animales. On déplore une quarantaine de cas chaque année en France. Depuis 2002 la tularémie est à déclaration obligatoire en raison notamment de son intérêt potentiel dans le bioterrorisme [63] [69].

Après une période d'incubation de quelques jours, une forte fièvre (40°C) accompagnée de sueurs, de céphalées, d'une fatigue et d'une perte d'appétit apparait. Le site d'entrée du germe s'ulcère sur quelques centimètres et se nécrose au centre. Une adénopathie apparait au niveau des ganglions les plus proches, ceux-ci devenant douloureux et se nécrosant en l'absence de traitement. La fièvre restera élevée pendant 3 semaines avant de diminuer. La mortalité est variable selon le site d'entrée du germe et la souche incriminée : la contamination par voie interne (inhalation ou ingestion) est très préjudiciable. Il y a une production d'anticorps protecteurs à vie [63] [69].

Le diagnostic peut être direct dans les premiers jours en réalisant une PCR à partir de biopsies d'un ganglion ou de l'ulcération cutanée. Après une dizaine de jours seulement, les anticorps vont se positiver et on pourra réaliser une sérologie par ELISA [63].

Il y a peu de recommandations existantes pour le traitement. On pourra utiliser la Gentamicine à 5mg/kg/jour pendant 10 jours ou la doxycycline à 200 mg/jour pendant 14 à 21 jours, voire l'association des deux pour éviter les résistances [5] [63].

f) Bartonelloses

Les tiques peuvent être porteuses de *Bartonella* spp., des bactéries Gram négatives, responsables notamment de la "maladie des griffes du chat" [62]. Les tiques jouent un rôle dans la transmission inter-animale mais la transmission à l'homme n'a pas été prouvée strictement *in vivo*. Des coinfections par *Bartonella* et *Borrelia burgdorferi* ont cependant été retrouvées, ce qui nous laisse supposer une transmission probable par les tiques. En l'absence de souvenirs des patients de contact avec des chats, ce mode de transmission peut être évoqué [5].

2) Virales

Les virus transmis par les tiques sont tous appelés arbovirus. Ce sont en général des virus émergents et dont la mortalité est non négligeable. Les virus les plus impliqués en pathologie humaine appartiennent à trois familles: les *Flaviviridae*, les *Bunyaviridae* et les *Reoviridae*.

a) Les *Flaviviridae*.

-Clinique d'encéphalite.

Mis à part les virus TBEV (Tick Borne Encephalitis Virus) étudiés plus loin, d'autres virus provoquent des encéphalites, comme par exemple le Powassan virus au Canada et aux Etats-Unis (vecteur *Ixodes spp*.), le Louping Ill en Irlande et Grande-Bretagne (vecteur *Ixodes ricinus*), le Langat en Asie du sud-est (*Ixodes spp.)* ou encore le Turkish sheep Tick-borne encephalitis virus (TSEV) en Turquie et en Grèce [3] [5] [70].

Ces virus sont très proches du TBEV et il est même proposé de classer le Louping Ill et le Turkish sheep comme des sous-types du TBEV [71].

L'incidence est nettement moins importante que pour le TBEV. La clinique est souvent constituée par un syndrome pseudo-grippal, suivi de troubles neurologiques potentiellement mortels et parfois de séquelles neurologiques [70].

Le traitement est uniquement symptomatique [5].

-Clinique de fièvre hémorragique.

>Virus de Kyanasur [72]. Il est essentiellement transmis par les tiques *Haemaphysalis spinigera*. Le réservoir est constitué par les rongeurs et les singes.

Dans les années 1950, de grandes épidémies touchaient les singes et elles ont franchies la barrière d'espèce vers l'homme grâce aux tiques. Ce virus est présent très majoritairement en Inde et en Chine mais des cas aux Etats-Unis ont également eut lieu à cause de contaminations de laboratoire par aérosolisation.

Après environ une semaine d'incubation, une forte fièvre apparait avec des myalgies, des céphalées et de l'insomnie. Une bradycardie et une hypotension sont fréquentes. Des atteintes gastro-intestinales et des hémorragies sont possibles, pouvant aller de pétéchies jusqu'à des escarres hémorragiques. Après une phase d'état de 6 à 11 jours, on observe un arrêt de la fièvre pendant 9 à 21 jours suivi d'une deuxième phase fiévreuse accompagnée de symptômes neurologiques. Ces troubles, accompagnés d'une atteinte rénale constante font que cette pathologie est mortelle dans 10% des cas.

Le traitement est uniquement symptomatique mais il existe un vaccin dont l'efficacité est discutée.

>Virus d'Omsk [70]. Découvert en 1947 dans la région d'Omsk en Sibérie. Il toucherait toute la Sibérie occidentale. Le réservoir est le rat, et la contamination se fait par contact direct avec des rats morts ou par piqûre de *Dermacentor pictus*.

Le tableau clinique présente, après 3-7 jours d'incubation, un syndrome pseudo-grippal associant une forte fièvre, des lombalgies, des céphalées et des saignements de nez et des gencives. Des pétéchies se forment aux points de pression. La mortalité est faible mais des séquelles auditives ou comportementales sont possibles.

Le traitement est uniquement symptomatique. On peut remarquer que le vaccin du TBE entraine une protection croisée contre ce virus [8].

b) Les *Bunyaviridae*.

Ces virus appartiennent tous à la classe IV (maximale) de sécurité de manipulation en laboratoire.

-Fièvre hémorragique de Crimée Congo (CCHF) [73]

Elle est rencontrée dans plus de trente pays, majoritairement en Asie, au Moyen-Orient et en Afrique où elle est endémique, mais il y a eu également un cas importé en France en 2004. Elle a été décrite pour la première fois en Crimée (Ukraine) en 1944, et le virus a été isolé en 1956 au Zaïre (anciennement Congo), d'où le nom de la maladie. Le virus peut infester de nombreux genres de tiques mais les vecteurs les plus efficaces appartiennent au genre *Hyalomma* spp., notamment *Hyalomma m. marginatum*. La transmission trans-ovarienne est possible.

La contamination se fait par piqûre de tique, par consommation de produits animaux contaminés crus ou par contact direct avec du sang contaminé (agriculteurs, vétérinaires, personnels d'abattoirs). La transmission interhumaine est possible, par le biais de contacts avec le sang du malade, ce qui est source d'infections nosocomiales. En 2008, ce virus a provoqué une centaine de décès, ce qui reste assez faible, mais il est craint car il se présente sous forme d'épidémies (Kosovo 2001-2002, Turquie 2007-2009) [74].

Après une incubation assez variable d'un minimum de 24 heures dans le cas d'une morsure de tique et jusqu'à 13 jours après contact avec des tissus contaminés, apparait une forte fièvre accompagnée de douleurs lombaires, de raideur de la nuque, de céphalées et de photophobie. Après 2 à 5 jours, un purpura pétéchial couvre tout le corps, accompagné d'hémorragies multiples et sérieuses: nasales, buccales, gastriques, intestinales, pulmonaires et utérines. Le système nerveux est également atteint avec des troubles du comportement. La mortalité est de l'ordre de 30% survenant lors de la deuxième semaine de la maladie.

Le diagnostic se fait par ELISA ou PCR en laboratoire spécialisé, avec toutes les précautions nécessaires. Le traitement est symptomatique, principalement constitué de transfusions sanguines. La ribavirine a parfois été utilisée, avec de bons résultats.

-Virus Erve

Il a été isolé dans la Mayenne en 1982. Il touche toute l'Europe occidentale. Il est apparenté au virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo.

Malgré de nombreuses recherches [5], son vecteur n'a pas pu être identifié même si *Dermacentor* spp. et *Ixodes ricinus* sont suspectées. Il est retrouvé le plus souvent chez des personnes exposées aux tiques et son analogie avec d'autres arbovirus ne laisse aucun doute sur son mode de transmission par les tiques.

Il est à l'origine de troubles neurologiques et d'hémorragies cérébrales, en plus d'un syndrome fébrile.

c) Les *Reoviridae*.

Différentes fièvres dues à des réoviridae sont transmises par les tiques à travers le monde. Nous allons voir la principale, celle du Colorado.

La fièvre à tiques du Colorado entraine une centaine de cas chaque année, du Canada à la Californie, le long des Montagnes Rocheuses. Les animaux réservoirs sont les petits mammifères, en particulier les rongeurs. La tique vectrice est *Dermacentor andersoni*. Le virus va infecter les cellules hématopoïétiques et les érythrocytes, d'où une transmission possible par transfusion sanguine [75].

Après deux à quatre jours d'incubation, une fièvre brutale apparait, accompagnée d'un syndrome pseudo-grippal, de vomissements, ainsi qu'une éruption érythémateuse. Des complications hémorragiques ou neurologiques sont possibles mais la maladie reste le plus souvent bénigne.

Le problème du diagnostic différentiel avec la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses (rickettsiose évoquée plus haut) se posera très souvent, un test par immunofluorescence indirecte posera le diagnostic.

Le traitement reste symptomatique.

3) Parasite

Les principaux parasites transmis par les tiques sont les babésias (ou piroplasmes). Ils sont transmis par *Ixodes ricinus* via sa salive. Ce sont des zoonoses dont l'homme est rarement affecté de façon symptomatique. Seuls les immunodéprimés et les splénectomisés présenteront un tableau clinique, avec une mortalité très importante. On a dénombré environ 200 cas cliniques sur les cinquante dernières années aux Etats-Unis dus à *Babesia microti* [5].

Ce parasite ressemble beaucoup aux plasmodiums qui entrainent le paludisme. Il va y avoir une sporogonie chez la tique, des gamètes se trouvant dans son intestin suite à un repas sanguin. Ces gamètes copulent et donnent des ookinète. L'œuf passe la barrière digestive et donnera des sporozoïtes infectants dans tous les organes de la tique, principalement les glandes salivaires. Il y a une transmission trans-ovarienne. Les sporozoïtes sont inoculés via la salive lors du repas sanguin. Ils pénètrent dans les globules rouges puis vont se diviser en mérozoïtes très nombreux qui seront libérés par éclatement des hématies. Ceux-ci vont ensuite réinfecter des hématies ou redonner des gamètes (Fig.14).

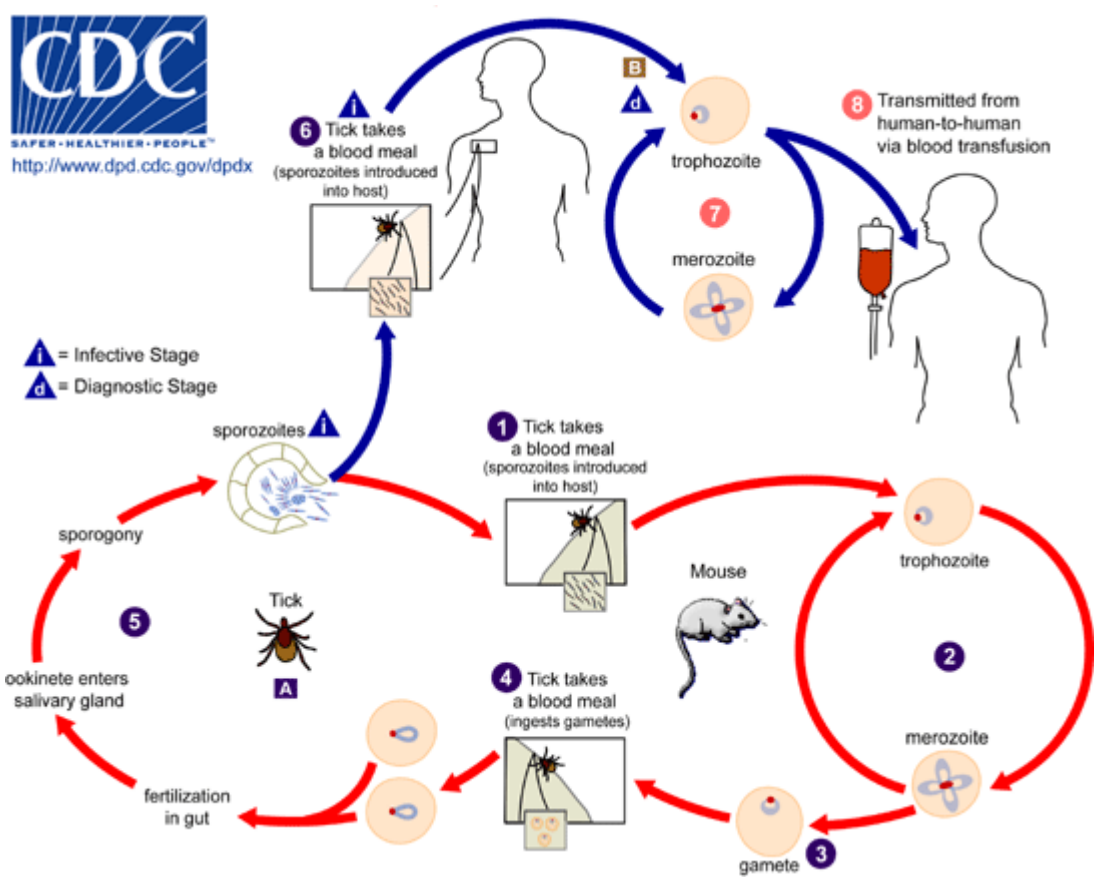


Figure 14 : Cycle de *Babesia* spp. et rapports entre le réservoir, le vecteur et l'homme. [76]

Chez les personnes immunocompétentes, l'infection sera asymptomatique ou présentera des symptômes non spécifiques pseudo-grippaux. Chez les splénectomisés et immunodéprimés, le tableau clinique est strictement pseudo-palustre, pouvant très facilement être confondu avec le vrai paludisme. Après environ 2 semaines d'incubation, survient une hémolyse massive accompagnée d'une fièvre à 40°C, d'un ictère et de sueurs. Les urines se colorent en rouge foncé-noir et l'hémoglobinémie entrainera une insuffisance rénale aigue.

La mortalité peut aller jusqu'à 40%, par anémie hémolytique massive dans le cas de la forme européenne à *Babesia divergens*, elle est plus modérée dans le cas de *Babesia microti* (environ 5%) [76].

Le diagnostic se fera par observation des trophozoïtes dans les hématies sur un frottis sanguin, comme pour le paludisme. Le seul point de différence clinique qui permettra le diagnostic est la fièvre constante dans la babésiose, alors qu'elle est intermittente dans le paludisme.

Le traitement est une urgence absolue, le temps de doublement du nombre de parasites étant inférieur à 8 heures. Il est constitué par une exsanguino-transfusion de 3 masses sanguines, et l'administration de clindamycine 600 mg en intraveineuse trois à quatre fois par jour, associé ou non à la quinine *per os* [5].

La babésiose risque d'être souvent évoquée à l'officine, mais dans le cas des chiens (due à *Babesia canis*). On l'appellera alors plutôt la piroplasmose. C'est la maladie la plus courante et la plus dangereuse que pourront contracter les chiens après une morsure de tique. Elle est répandue sur tout le pourtour Méditerranéen et donc se rencontrera plus dans le Sud de la France, suivant la répartition géographique de son principal vecteur *Rhipicephalus sanguineus* (la "tique du chien"). Les propriétaires la redoutent, car transmise par une seule tique, elle risque de tuer leur animal en 3-4 jours même pour les immunocompétents. Les signes d'appels seront forte fièvre, perte d'appétit, fatigabilité, urines foncées. Faisant suite à une morsure de tique, ils doivent entrainer une consultation vétérinaire en urgence. Un vaccin existe mais son efficacité est contestée. Les chats ne sont pas affectés.

4) Autres pathologies transmises par les tiques

Les tiques peuvent transmettre d'autres pathologies, en général directement liées à leurs morsures.

-Paralysie ascendante à tiques.

La première observation humaine a été réalisée en 1824 par Howell en Australie, où elle est toujours la plus rencontrée. Elle est le plus souvent observée chez les jeunes enfants (avant 12 ans) et en particulier les filles qui ont un plus petit gabarit; ou en cas de polyinfestation massive. Cette maladie est due à une toxine présente dans la salive d'environ 70 espèces de tiques dont par exemple *Ixodes ricinus*, *Amblyomma spp.* , *Dermacentor spp*. en Amérique du nord, *Rhipicephalus spp.* en Afrique… En France, elle n'a jamais été décrite mais on suppose qu'elle n'a jamais été déclarée ou qu'elle a pu être confondue avec des manifestations secondaires précoces de la maladie de Lyme [3] [77].

La paralysie peut avoir lieu quelque soit l'endroit de la morsure mais il semblerait qu'elle soit aggravée si celle-ci a eu lieu dans la nuque ou à proximité de la colonne vertébrale; elle peut également être aggravée par le nombre de tiques fixées à l'homme en même temps. Elle est due à une neurotoxine secrétée dans la salive, variable selon l'espèce considérée, et qui bloque la jonction neuromotrice des motoneurones.

Après 4 jours de fixation, il apparait une fièvre à 40°C accompagnée de parésies des membres inférieurs qui vont ensuite se paralyser complètement. La paralysie va alors s'étendre en remontant progressivement, jusqu'à atteindre les centres respiratoires ou de la déglutition, ce qui va entrainer la mort en 24h à 4 jours [77].

Le diagnostic est effectué à posteriori après le retrait de la tique. En effet, les symptômes régressent rapidement dès le retrait total (sans laisser le rostre dans la peau) de toutes les tiques. En général, les tiques sont passées inaperçues car elles étaient cachées derrière l'oreille ou dans le cuir chevelu. La guérison est rapide et totale, sans aucune séquelle.

-Réactions à la morsure

Une réaction inflammatoire locale pourra se déclencher lors de la morsure. La pénétration du rostre dans la peau, accompagnée des substances contenues dans la salive et qui provoquent une cytolyse locale, entrainent une inflammation nodulo-ulcérative, qui peut être une porte d'entrée à d'autres bactéries présentes à la surface de la peau, entrée facilitée par les immunomodulateurs contenus également dans la salive. La réaction inflammatoire est fortement augmentée par le grattage intempestif, et une tique arrachée sans retrait du rostre entrainera en général une réaction locale assez violente et douloureuse [77].

Les substances émises dans la salive peuvent entrainer des manifestations allergiques, qui resteront le plus souvent localisées. De très rares cas de chocs anaphylactiques dus à des morsures de tiques ont été décrits, souvent chez des personnes à risque s'étant sensibilisées par de nombreuses piqûres précédentes [5].

Troisième partie:

La méningo-encéphalite à tiques

I) Généralités

La méningo-encéphalite à tiques (MET) est également appelée Méningo-Encéphalite Verno-Estivale (MEVE), Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) chez les allemands, suisses et parfois alsaciens ou encore Tick Borne Encephalitis (TBE) pour la dénomination anglophone.

C'est une maladie due à un arbovirus de la famille des *Flaviviridae*, les arbovirus étant définis comme des virus qui subsistent dans la nature essentiellement ou en grande partie grâce à la transmission biologique entre hôtes vertébrés sensibles par des arthropodes hématophages. Ils sont donc liés à une transmission par un vecteur, celui-ci étant *Ixodes ricinus* en Europe et *Ixodes persulcatus* en Russie et Extrême-Orient [78].

Le virus est appelé TBEV, pour Tick-Borne Encephalitis Virus, et se divise en trois sous-types majeurs [16]:

-Far Eastern (FE-TBEV), responsable de la maladie aussi décrite sous le nom de Russian Spring Summer Encephalitis (RSSE) ou encéphalite de la Taïga, vectorisé par *I. persulcatus*

-(West-) Siberian (S-TBEV), également vectorisé par *I. persulcatus*, moins répandu géographiquement et épidémiologiquement, de découverte plus récente et moins décrit dans la littérature

-Western European (W-TBEV), transmettant le sous-type Central European Encephalitis (CEE) de la maladie, vectorisé par *I. ricinus*

La clinique est différente selon le sous-type du virus, les variétés Far Eastern et Siberian ayant une clinique plus marquée et entrainant plus de risques vitaux et de séquelles [5].

Cette pathologie s'étend de la France et la Suisse jusqu'au Japon, touchant toute l'Europe centrale et la Russie, provoquant plus de 10000 cas responsables d'hospitalisations dans le Monde par an, dont 3000 en Europe [16] [78].

Historique de la maladie :

On trouve pour la première fois la description d'un syndrome semblable à la méningo-encéphalite à tiques (MET) dans des dossiers d'églises scandinaves au 18ème siècle [16]. La première "réelle" identification de la MET comme une maladie spécifique est réalisée par Schneider en Autriche en 1931, qui en dresse le tableau clinique [79], d'où la dénomination de "Maladie de Schneider" qui fut parfois usitée.

Quasi-simultanément, des cas d'encéphalite sont décrits en Sibérie lors de chantiers de défrichage dans les années 1930. En 1937, suite à des travaux de recherche sur ces lieux d'épidémies, Zilber et Xoloviev isolent le virus responsable à partir du sang des malades, mais également chez les tiques *Ixodes persulcatus*. Leurs travaux ne seront publiés qu'après la seconde guerre mondiale, en 1946, et la maladie est appelée alors Russian Spring Summer Encephalitis (RSSE) [80]. Dans les années 1940, un grand nombre de cas est décrit sur l'île de Kumlinge au Sud-Ouest de la Finlande ("Maladie de Kumlinge").

En 1948, suite à une épidémie en Tchécoslovaquie similaire à celle apparue en Sibérie, des virus sont isolés chez des patients et chez *Ixodes ricinus*. Ces virus ont permis de lier les cas Européens aux cas soviétiques [81]. Par la suite, la maladie est progressivement décrite dans les années 1950 dans la majorité des pays d'Europe Centrale.

En France, suite à la progression du virus en Allemagne et son extension toujours plus à l'Ouest, le Pr Hannoun de l'Institut Pasteur et son équipe décident à partir de 1968 d'organiser une surveillance active en Alsace en réalisant une séro-épidémiologie qui révélera deux sérums positifs sur 4450. Suite à cette étude, un contrôle à posteriori des sérums de patients ayant été atteints d'encéphalite en Alsace est réalisée. Un sérum positif est alors détecté chez un garde chasse hospitalisé en septembre 1968, qui après interrogatoire, se souvient de s'être fait piquer par des tiques dans la forêt d'Illkirch.

Lors de recherches sur le terrain dans cette forêt, un membre de l'équipe de recherche développe la maladie après de multiples piqûres, et le virus put être isolé dans sa phase virémique, ce qui prouva définitivement la présence du TBEV en France [8] [82].

II) Le virus TBE, l'agent infectieux

A) Classification

Le virus de la méningo-encéphalite à tiques est appelé TBEV. Ce virus fait partie comme nous l'avons évoqué plus haut du groupe des Arbovirus, et du sous-groupe de ceux transmis par les tiques. Il appartenait au groupe B de l'ancienne classification des arbovirus.

Le TBEV est un virus à ARN simple brin non segmenté, de polarité positive. Il appartient donc au groupe IV de la classification des virus de Baltimore.

Taxonomie [78]:

Famille : *Flaviviridae*

Genre : *Flavivirus*

Virus transmis par les tiques

Complexe du Virus de l'encéphalite à tique (TBEV) :

W-TBEV

FE-TBEV

S-TBEV

Louping Ill (LI)

Les *Flaviviridae* étaient une sous-famille des *Togaviridae* jusqu'en 1984, ils sont depuis élevés au rang de famille [83]. Cette famille contient trois genres: les *Flavivirus*, les *Hepacivirus* auquel appartient le virus de l'hépatite C, et les *Pestivirus*, genre comportant des virus d'importance vétérinaire essentiellement [84]. La famille tient son nom de la présence du virus de la fièvre jaune, *flavus* voulant dire jaune en latin.

Les *Flavivirus* sont un genre de virus ayant une grande importance en termes de santé publique. La quasi-totalité des *Flavivirus* sont des arbovirus, vectorisés soit par les moustiques, soit par les tiques. On retrouve ainsi le complexe des virus de la dengue, le complexe des virus de l'encéphalite japonaise (encéphalite japonaise, encéphalite de Saint-Louis, virus West Nile), le virus de la fièvre jaune, tous vectorisés par les moustiques. Dans ceux vectorisés par les tiques, on retrouve bien sur le complexe du TBEV, mais aussi le virus Powassan, le virus Omsk et le virus Kyanasur décrits ci-dessus par exemple [84] (Fig. 15)

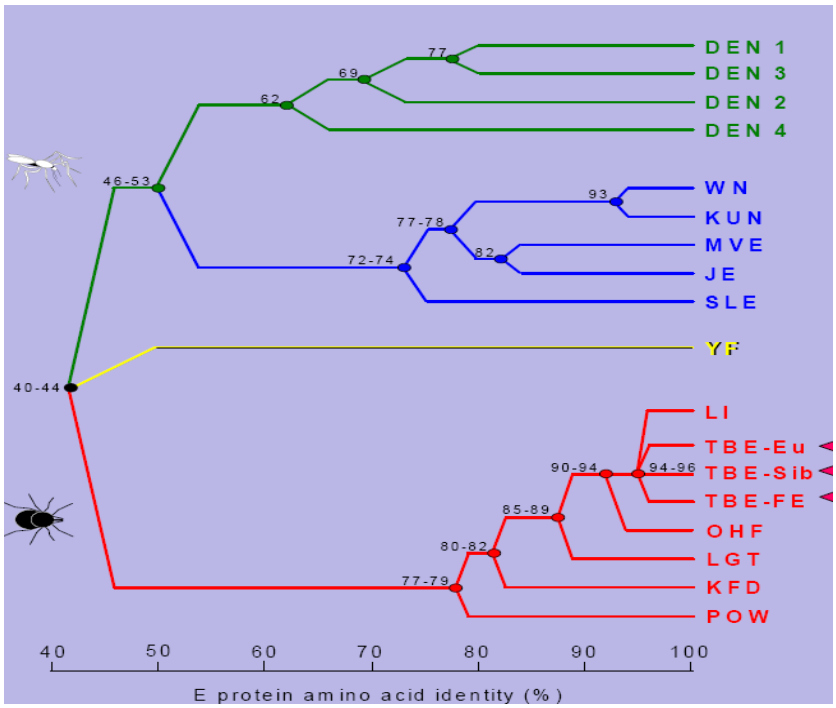


Figure 15 : Arbre phylogénétique relationnel des *Flavivirus* selon la protéine E [85].

DEN : Dengue; WN : West Nile; KUN : Kunjin; MVE : encéphalite australienne;
JE : encéphalite japonaise; SLE : encéphalite de St-Louis; YF : fièvre jaune;
LI : Louping Ill; TBE: groupe du TBEV; OHF : Omsk; LGT : Langat;
KFD : Kyanasur; POW : Powassan

Le complexe du virus TBEV comprend les trois sous-types du virus que nous avons décrit, mais des études récentes [71] y ajoutent le Louping-Ill très proche au niveau phylogénétique (Cf. Fig. 15), avec une protéine E très semblable (Cf. Fig. 16), ainsi que le Turkish sheep. Ils sont tous deux responsables de cas sporadiques d'encéphalite de faible intensité [5].

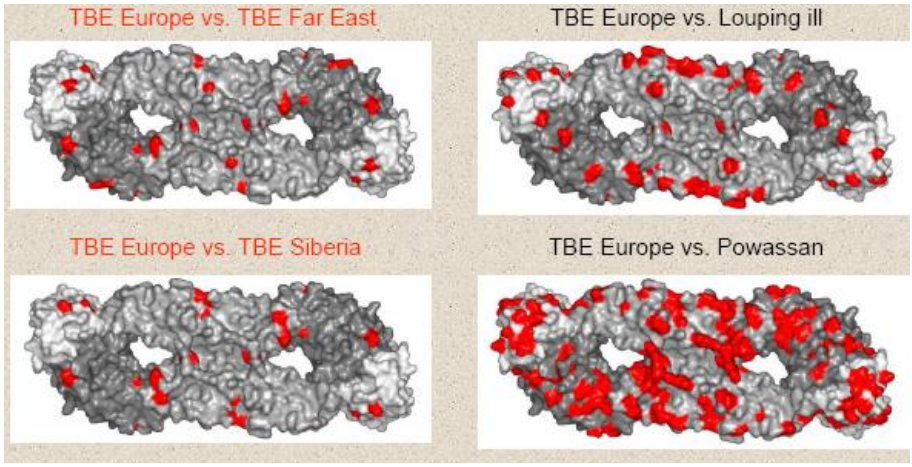


Figure 16 : Divergence d'acides aminés sur la protéine E [85].

Les acides aminés en rouge sont divergents : on voit nettement la différence entre le complexe TBE et le virus Powassan, alors qu'elle est faible entre TBE et LI.

Pour chaque sous-type du TBEV, on reconnaît de nombreuses souches qui ont pu être isolées. On retiendra simplement que la souche Neudoerfl est celle utilisée dans la conception du vaccin Ticovac® de chez Baxter.

B) Structure du virus

Le virus TBEV est un virus enveloppé, de symétrie icosaédrique, ayant un diamètre d'environ 50 nm, de frome globalement sphérique (Cf Fig. 17) [16]. Son génome consiste en un brin monocaténaire d'ARN non segmenté de polarité positive de 10,5 kb, ayant un seul cadre de lecture (ORF). Comme tous les *Flavivirus*, le TBEV ne possède que 3 protéines de structures : la protéine C (core) formant la nucléocapside, la protéine M (membrane) et la glycoprotéine E (enveloppe) qui vont former l'enveloppe (Cf Fig. 17) [86]. Le génome possède deux parties non codantes (NCR) à ses extrémités d'environ 100 nucléotides. Il code les 3 protéines de structure plus 7 protéines non structurales (appelées NS 1-5) permettant la réplication du virus dans la cellule [16]. Il se présente ainsi :

5'-NCR (129nt)–C–prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-NCR (115 nt)-3'

C'est une protéine prM, précurseur de la protéine M, qui est codée. Elle permettra de chaperonner la protéine E, et les particules virales ne seront rendues matures et infectieuses qu'au moment de leur libération cellulaire, par clivage de cette protéine.

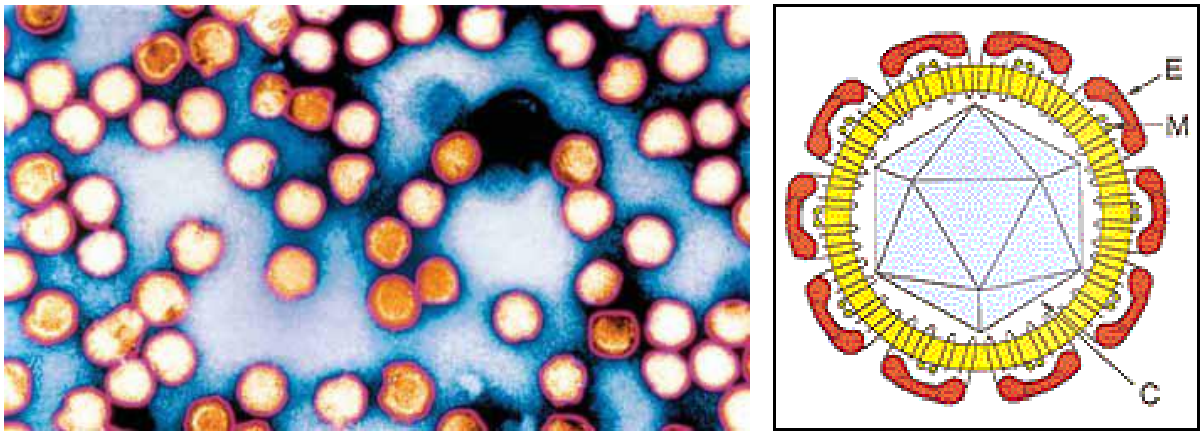


Figure 17 : Le virus TBEV [78].

A gauche, virus vus au microscope électronique. A droite, représentation schématique du virus avec ses 3 protéines structurales : C : Protéine C de la nucléocapside, M : Protéine M de l'enveloppe, E : Glycoprotéine d'enveloppe.

La glycoprotéine E joue un rôle majeur pour le virus, représentant son hémagglutinine, lui permettant de se fixer à son récepteur-cible sur les cellules, puis permettant l'entrée dans la cellule. C'est contre elle que seront dirigés les anticorps protecteurs du système immunitaire. Elle est variable selon les *Flavivirus*, permettant leur classification phylogénétique. On distingue des différences d'épitopes selon les virus, déterminant trois domaines antigéniques majeurs A, B et C [87]. Les domaines A et B contiennent des épitopes à forte réactivité antigénique dans la neutralisation et l'hémagglutination. Le domaine C, plus variable, contient des épitopes d'une réactivité moins marquée [8] (Fig. 18).

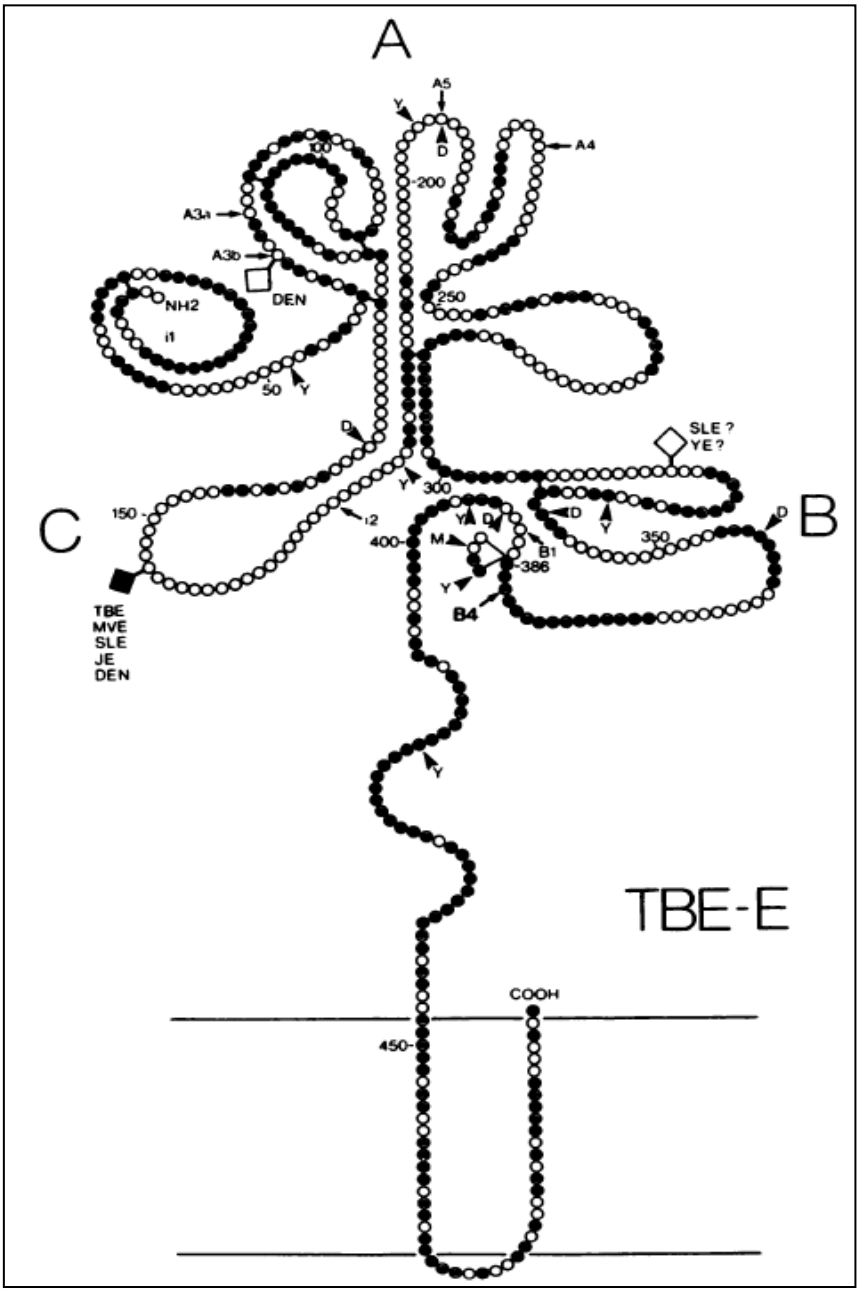


Figure 18 : Glycoprotéine E de l'enveloppe des *Flavivirus* [87].

Chaque point représente un acide aminé. Les points noirs représentent ceux communs aux *Flavivirus*. Les points blancs représentent ceux spécifiques au complexe TBEV.

C) Réplication du virus

Le virus va se fixer à la cellule-cible lors d'une phase d'attachement avec des récepteurs cellulaires encore mal définis [8]. Cette fixation entraine une phase d'endocytose qui permet au virus de se retrouver dans un endosome à l'intérieur de la cellule. Celui-ci s'acidifie peu à peu, entrainant un changement de conformation de la protéine E, permettant l'association de la protéine avec la membrane vésiculaire, puis la fusion de l'enveloppe avec la membrane, ce qui libère la nucléocapside dans le cytoplasme [88].

Le virus se décapside alors, libérant l'ARN (+) dans le cytoplasme. Cet ARN, directement utilisable, reconnu comme ARNm (messager) par la cellule sera traduit par un ribosome. La polyprotéine produite sera transférée au niveau du réticulum endoplasmique où elle sera clivée, libérant des protéines à la fois dans sa lumière (dont prM et E) et à la fois dans le cytoplasme (dont C). La protéine NS5 libérée dans le cytoplasme peut ensuite créer des empreintes négatives (ARN -) du génome, afin de synthétiser des copies positives par la suite (ARN +). L'utilisation de ces ARNm "tardifs" dans une phase d'amplification est suspectée mais n'est pas prouvée pour le TBEV. S'ensuit une phase d'assemblage, la protéine C interagissant avec l'ARN pour reformer une nucléocapside, suivi d'un assemblage des virions immatures dans le réticulum endoplasmique [8] [88].

Ces virions suivent alors la voie d'exocytose, et dans le réseau trans-golgien, suite à une nouvelle acidification, le complexe prM-E change de conformation et permet le clivage de la protéine prM en protéine M par une furine [8] [88]. On peut supposer que comme dans le cas du virus de la dengue [89], ce clivage laisse un peptide "pr" qui neutralise la protéine E du virion mature jusqu'à l'exocytose de la cellule (Fig. 19).

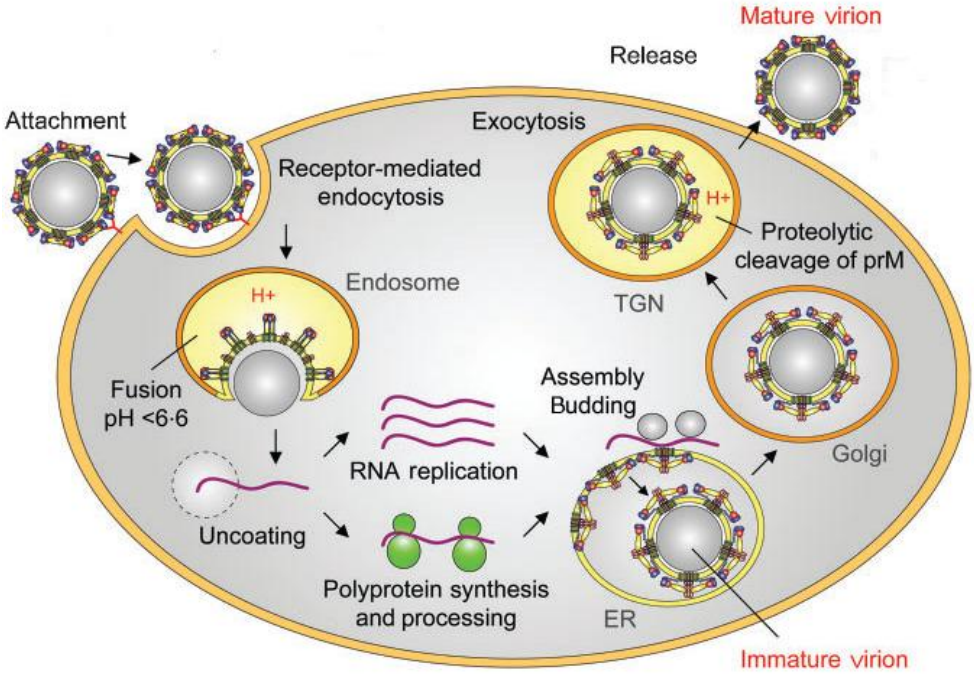


Figure 19 : Schéma de la réplication du virus TBEV [88].

ER: Réticulum endoplasmique. TGN: Réseau trans-golgien.

D) Vectorisation du virus

1) Hôtes réservoirs

Un grand nombre de mammifères peuvent être contaminés par le TBEV dans la nature. Les hôtes infectés développeront des anticorps qui les protégeront à vie contre une nouvelle infection, ce qui constitue un facteur limitant à la diffusion du virus. De plus, pour la majorité des hôtes, le virus n'est pas pathogène [78], sauf peut-être parfois pour le chien ou le cheval [5]. La phase virémique sera en général courte, surtout chez les grands mammifères où la charge virale sera de plus faible; chez les petits mammifères, elle est de l'ordre d'une semaine, même si on peut retrouver le virus présent chez certains rongeurs jusqu'à un mois dans le sang [90]. Les oiseaux semblent avoir un rôle très limité, avec une virémie très courte.

Dans le cadre d'une contamination d'une tique lors d'une phase virémique, les rongeurs semblent donc plus efficaces pour transmettre le virus, de par leur virémie plus longue mais également par une durée de vie plus courte et une pullulation en nombre, qui permet plus de premiers contacts avec le virus.

Des études ont été menées pour étudier l'exposition des hôtes d'*Ixodes* spp. au virus, par la recherche d'anticorps circulants. Les prévalences sont très variables selon les espèces, les années et les régions géographiques. Dans des études assez anciennes (années 70 et 80), on retrouve des prévalences jusqu'à 83% chez les cervidés, 44% chez les chèvres et près de 50% chez certaines espèces de rongeurs dans des zones d'endémies de la maladie [78]. Une étude réalisée en 2011 en Allemagne a permis de chiffrer une prévalence des hôtes d'environ 8-10% dans les zones non reconnues "à risque" et des prévalences allant jusque 15-20% dans des zones "à risque".

2) Contamination des tiques

La tique peut s'infecter par transmission directe du TBEV lors d'un repas sanguin sur un hôte en phase virémique. Plus le repas est long, plus il y a de chances de contamination. Les larves et les nymphes se nourrissant sur des rongeurs auront plus de chance de se contaminer. Cette transmission liée à un hôte en phase virémique est plus qu'hasardeuse, et on sait aujourd'hui que le cofeeding joue un rôle majeur dans la distribution du virus. Comme nous l'avons vu précédemment, il permet la transmission du virus d'une tique infectée à des tiques saines lors d'un repas pris simultanément, et ce, même en l'absence de virémie détectable chez l'hôte [45] [91].

Une fois la tique infectée, le virus se multiplie au niveau de l'intestin puis contamine tous les organes, y compris les glandes salivaires. Le virus n'est pas pathogène pour la tique et après sa multiplication, le virus devient inactif. Une tique contaminée le reste toute sa vie. La tique est donc, en plus d'en être le vecteur, le principal réservoir pour les germes [5].

La transmission trans-ovariale du virus est possible mais pas systématique. Elle reste faible (~0,5%) [16], mais est considérée par certains auteurs [30] comme importante pour maintenir le virus présent dans une population de tiques. La transmission du male à la femelle lors de la reproduction est possible [91].

Logiquement, plus on avance dans le cycle de vie de la tique, plus il y a de chances qu'elle se soit contaminée. Les tiques adultes seront donc plus infectées et infectantes que les nymphes.

La proportion de tiques infectées est très variable selon les régions. En Europe Centrale et Occidentale, ainsi qu'en Alsace, elle varie de 0,1 à 5 %, ce qui reste assez faible (pour rappel, cette prévalence est de 10 à 20 % en moyenne pour *Borrelia burgdorferi*) [1] [78]. Cette valeur est beaucoup plus forte en Europe de l'Est et en Russie, avec des pics selon les régions jusqu'à 35-40% de tiques infectées [5] [78].

3) Modes de transmission du virus à l'homme

Le principal mode de transmission du virus à l'homme est par piqûre d'une tique infectée, qui va transmettre le virus via sa salive. La tique sera principalement *Ixodes ricinus* en Europe Occidentale (variante TBEV-W) et *Ixodes persulcatus* en Europe de l'Est et en Russie (variantes TBEV-S et TBEV-FE). Contrairement à d'autres germes, le virus TBEV est directement présent dans les glandes salivaires d'une tique infectée (Cf Fig.20) [92]. Le virus, peut donc être transmis théoriquement dès l'émission de salive, et l'hôte peut être contaminé dès fixation de la tique [1] [16]. La nécessité de transmission d'une charge virale minimum pour développer la maladie, et le délai de mobilisation du virus dans les glandes salivaires lors du repas de la tique, limitent le risque de développer une infection sévère si un retrait précoce de la tique a lieu [5].

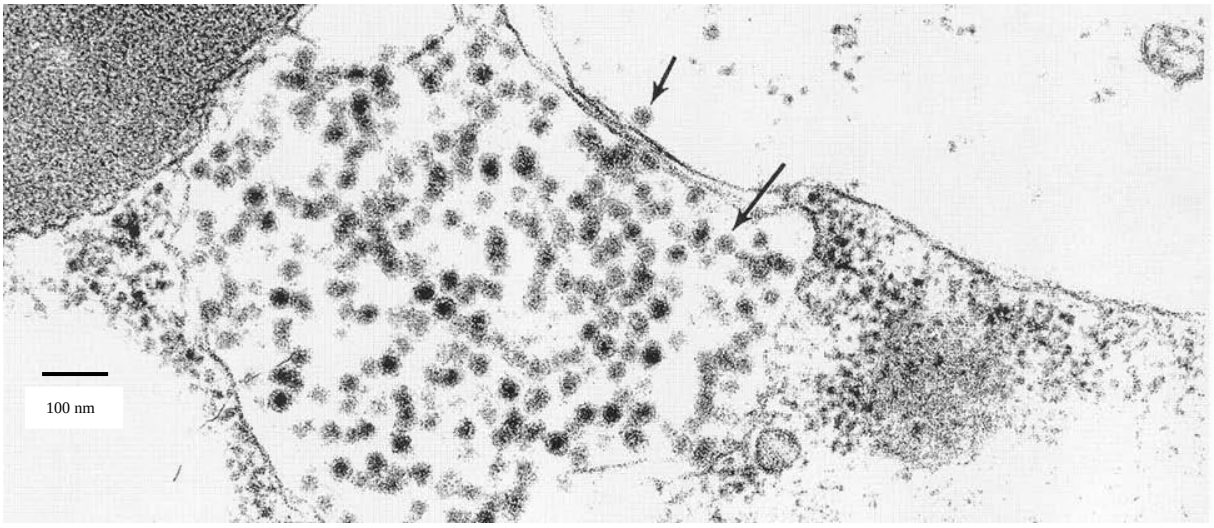


Figure 20 : Section ultrafine d'une alvéole de glande salivaire d'*Ixodes persulcatus* [92].

Présence de *Flavivirus* (très vraisemblablement le virus TBEV ici)
en réplication et virions matures.

La transmission du virus TBEV peut également se faire par une voie accessoire minoritaire, lors de la consommation de lait cru ou de fromages d'animaux d'élevages contaminés, surtout du lait de chèvres ou de brebis. En effet, bien que ces animaux ne soient plus virémiques, ils peuvent continuer à émettre le virus TBEV dans leur lait pendant plusieurs mois. Le virus est assez fragile dans un milieu extérieur hostile mais se conserve bien dans le lait et résiste à notre acidité gastrique, permettant la contamination.

L'importance de cette transmission est variable selon les régions, étant plus importante dans les populations rurales d'Europe Centrale et d'ex-URSS, ayant pour habitude de consommer directement du lait cru. Cette transmission représenterait environ 1% des cas de TBE en République Tchèque sur les 10 dernières années [93] mais représenterait quasiment 10% des cas en Slovaquie [94]. Enfin, des études réalisées en 2010 en Pologne dans des zones rurales d'endémie du virus, ont permis de retrouver des traces du virus (par PCR) dans 20% des laits crus de chèvre et de brebis, et dans 10 % des laits de vache [95]. Ces dernières études tendent à prouver que ce mode de transmission n'est pas négligeable. Une simple pasteurisation (10 secondes à 72°C) détruit complètement le virus et doit donc être recommandée [95].

D'autres modes de transmission ont été décrits dans la littérature, mais ils ne représentent que quelques cas. On a ainsi observé des cas par transfusion sanguine ou par aérosolisation du virus en laboratoire. Un cas est décrit après l'abattage d'une brebis qui devait être en phase virémique. Un cas a également été rapporté par transmission lors de l'allaitement d'un nouveau-né. La transmission fœto-maternelle lors de grossesses est probable, mais il n'y a pas eu d'études réalisées [96].

III) Epidémiologie

A) Epidémiologie internationale

La MET s'étend de la France et la Suisse jusqu'à la Chine et le Japon, touchant tous les pays européens à l'exception de la péninsule ibérique et des iles britanniques, et traversant toute la Russie. Elle suit ainsi quasiment la répartition géographique de ses vecteurs comme nous avons pu le voir à la Figure 3.

Le sous-type W-TBEV/CEE, vectorisé par *Ixodes ricinus*, sera celui présent dans toute l'Europe et jusqu'aux montagnes de l'Oural. Les sous-types S-TBEV et FE-TBEV/RSSE seront vectorisées par *Ixodes persulcatus*, et seront respectivement retrouvés uniquement en Sibérie pour le premier, et de la mer Baltique jusqu'au Japon pour le deuxième. Les pays baltes, l'Ukraine et l'Ouest de la Russie pourront donc être touchés par les trois sous-types du virus [16].

La maladie est endémique dans l'ex-URSS, les pays baltes, l'Europe Centrale et dans certains cantons d'Allemagne et de Suisse. Elle est sporadique en France, dans le Benelux, en Italie, en Grèce et en Norvège. Chaque année, de nouveaux lieux de contamination sont découverts, soit par extension du virus, soit par amélioration des diagnostics. La MET est ainsi beaucoup plus présente qu'on ne le croyait en Chine [97] et commence à toucher des zones au Kazakhstan et au Kirghizstan sur les contreforts de l'Himalaya [98]. De fortes épidémies peuvent survenir brusquement, dans le cadre de la transmission par du lait cru; ce fut le cas en Tchéquoslovaquie dans les années 1951-1952 où 600 personnes d'une même zone rurale tombèrent malades suite à la consommation de lait cru de brebis [99].

Figure 21 : Répartition géographique des deux principaux sous-types du virus [5].

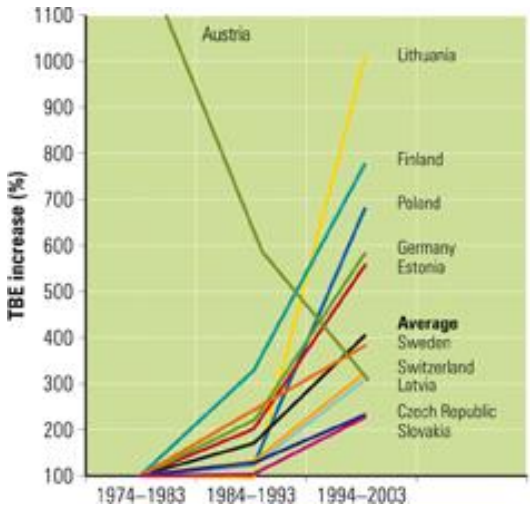
La maladie est à déclaration obligatoire dans de nombreux pays : Allemagne, Autriche, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, République Tchèque, Russie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse et Norvège; mais ce n'est pas le cas en France [100].

1) Incidence de la maladie

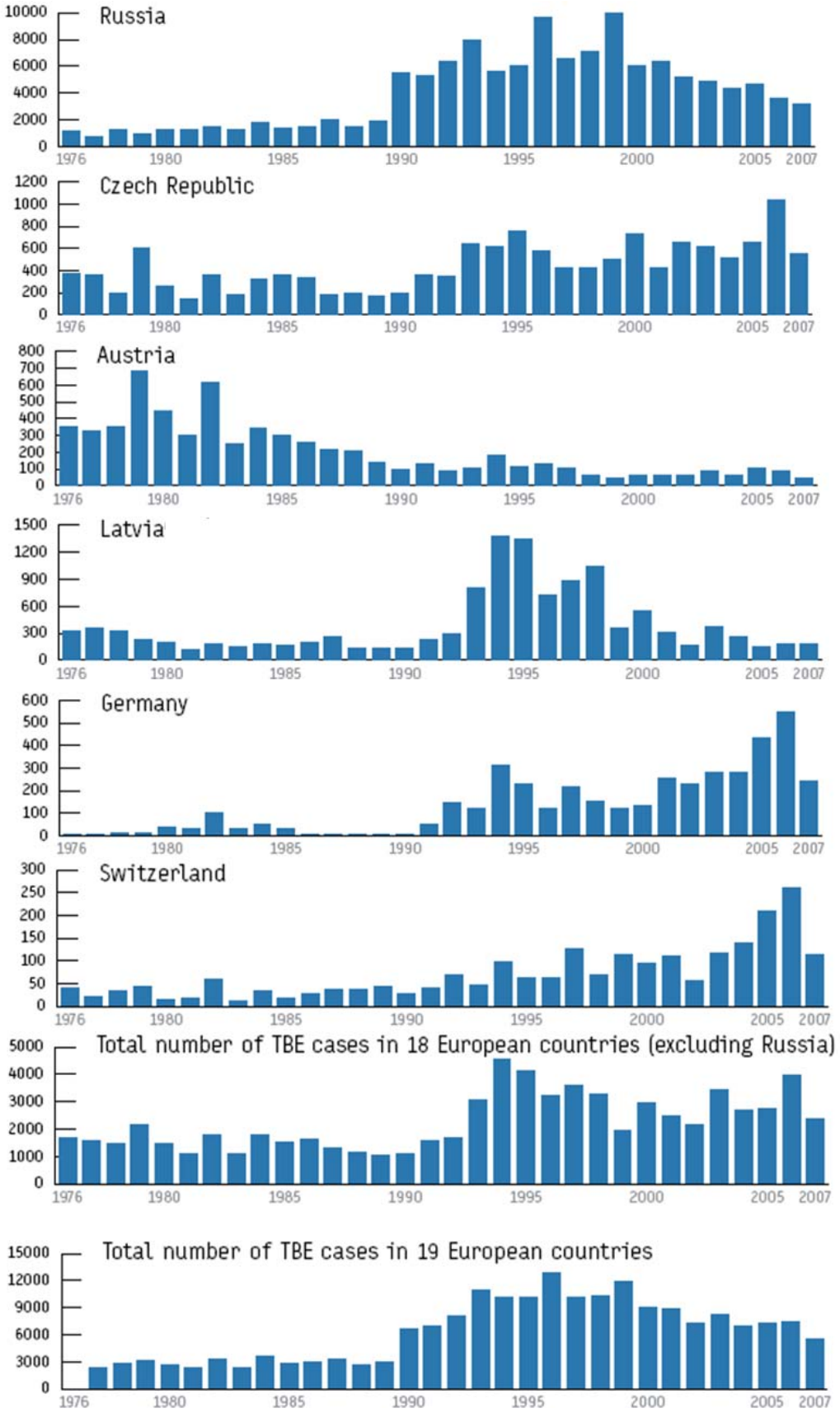
L'incidence de la maladie est très variable d'année en année, dépendant en cela des populations de ses vecteurs, eux-mêmes dépendants de nombreux facteurs notamment climatiques. De plus, les études d'incidence peuvent être victimes de plusieurs biais, notamment lors du comptage de cas: une grande majorité de cas étant asymptomatiques ou n'entrainant pas d'hospitalisations, ils ne seront souvent pas comptés dans ces études.

La MET est responsable d'environ 10000 cas cliniques par an dans le Monde, dont 3000 en Europe sans la Russie. La plus grande incidence est enregistrée en Lettonie, où des valeurs de 110 à 200 cas /100000 habitants/an ont été enregistrées dans le milieu des années 1990 [86]. Aujourd'hui, la plus forte incidence a toujours lieu dans ce pays mais à des valeurs beaucoup plus restreinte de 30 cas/100000 hab. /an grâce à la mise en place d'un programme de vaccination [101] (Graphe 4).

L'incidence globale n'a cessé d'augmenter depuis les premières études des années 1970 jusqu'aux années 2000 (Graphe 3), probablement en grande partie grâce à un meilleur diagnostic, des recherches étiologiques plus poussées lors d'encéphalites et enfin par la déclaration obligatoire des cas dans les pays en zone endémique [16]. Depuis le début des années 2000, la tendance du nombre de cas par an est stable [101], les cas des nouveaux foyers d'émergence étant contrebalancés par la vaccination dans les pays à risque, dont le plus bel exemple est l'Autriche. En effet, suite à une campagne de vaccination scolaire commencée dans les années 1980 en Autriche et à une sensibilisation de la population, l'incidence a été divisée par 10 dans ce pays [101] (Graphe 4). Aujourd'hui 88% de la population autrichienne est vaccinée. Les autres pays ayant commencé un programme de vaccination sont des pays baltes (Lettonie, Lituanie et Finlande) ainsi que l'Allemagne et la Suisse pour les personnels à risque.



Graphe 3 : Augmentation de l'incidence de la MET entre 1974 et 2003 par pays [78].



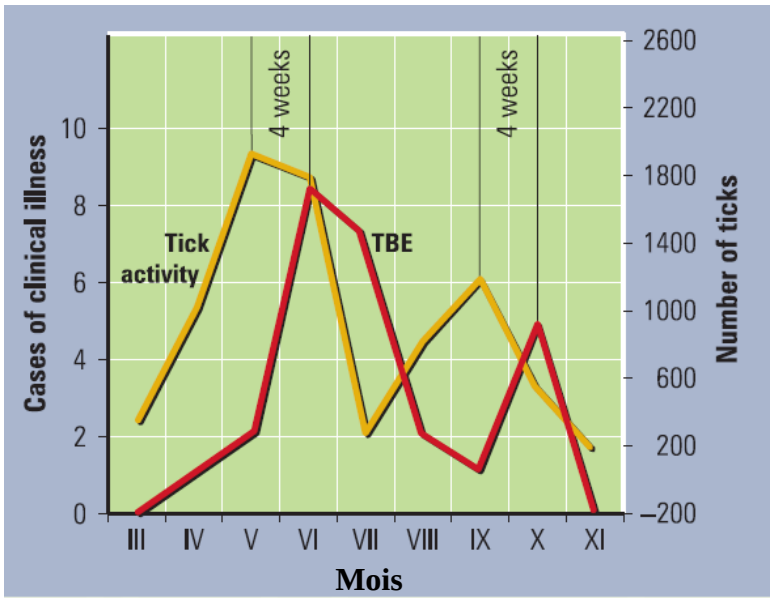
Graphe 4: Nombre de cas par an de la MET entre 1976 et 2006 [101].

Principaux pays et incidence Européenne, avec et sans la Russie. Latvia=Lettonie.

Sur le Graphe 4, on observe bien une incidence annuelle qui décroit en Lettonie et en Autriche, mais également une incidence qui croît en Allemagne et en Suisse, avec respectivement 300 à 400 cas par an pour l'un et 150 à 200 cas pour l'autre. Enfin, on distingue nettement un accroissement du nombre de cas au début des années 1990, qui correspond à la prise de conscience des autorités de certains pays vis-à-vis de la MET, ce qui a entrainé un accroissement des diagnostics et du nombre de cas signalés et rapportés.

-Variations saisonnières

En Europe Occidentale, on observe deux pics d'activité saisonnière des tiques, au printemps et à l'automne. Les cas d'encéphalite à tiques suivront ces variations d'activités, en étant décalés d'environ quatre semaines. Ils seront donc rapportés en Juin-Juillet et fin Septembre-Octobre (Graphe 5). En Europe Orientale et en Russie, à cause de températures moyennes plus froides et d'une activité plus estivale d'*Ixodes persulcatus*, on retrouvera un seul pic d'incidence de la maladie, apparaissant en Juillet-Août [78] [96].



Graphe 5 : Variations saisonnières de l'activité des tiques et de l'incidence de l'encéphalite à tiques [78].

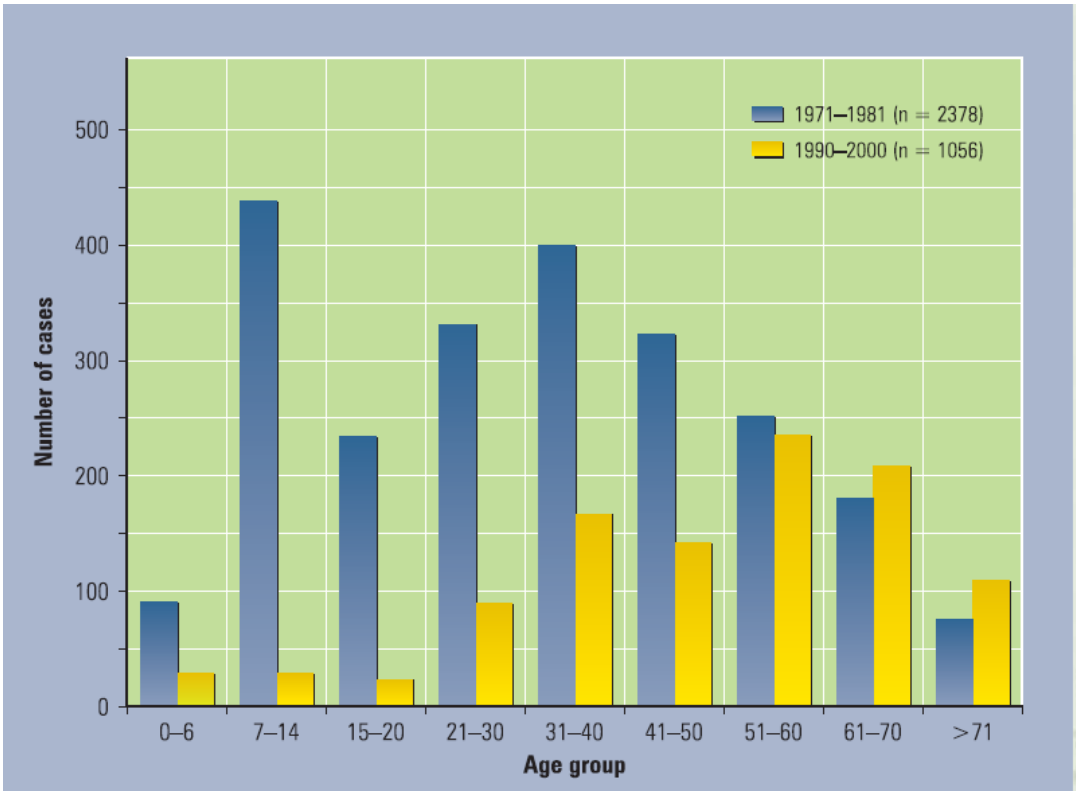
-Variations d'incidence selon l'âge et le sexe

La MET touche toutes les classes d'âge, à un degré variable. Les plus faibles incidences sont rencontrées dans les extrêmes d'âge, chez les nourrissons et chez les personnes âgées, voire très âgées (>80 ans). Cela s'explique facilement, ces personnes risquant beaucoup moins de morsures de tiques de par leur exposition réduite aux milieux boisés. En revanche, la clinique sera plus défavorable aux personnes âgées [96]. L'incidence se distribue ensuite sur les autres tranches d'âge avec un pic d'incidence sur la tranche 30-40 ans [96].

Lors d'études réalisées en Autriche [78] [102] dans les années 1980, le groupe des 7-14 ans représentait un pic à part dans cette distribution, avec un grand nombre de cas. Aujourd'hui, suite à la campagne de vaccination et surtout celle réalisée en milieu scolaire, ce groupe est parmi les mieux protégés (Graphe 6) [78].

Au niveau de la répartition entre les sexes, on observe un léger décalage en faveur des hommes. Cela est du à leur appartenance à des groupes à risque, soit au niveau professionnel (travaux de bûcheronnage, gardes forestiers, militaires…), soit dans leurs activités de loisirs (chasseurs, pêcheurs…).

Cette différence a tendance à s'atténuer avec la bonne prévention réalisée en zone endémique dans les groupes professionnels à risque. Aujourd'hui, on estime que 80-90% des cas d'encéphalite à tique en Europe Centrale surviennent suite à des activités de loisirs [96].



Graphe 6 : Répartition de la MET par tranche d'âges en Autriche [78].

Répartition avant la campagne de vaccination scolaire (graphique bleu) et après cette campagne de vaccination (graphique jaune). Avant vaccination, la distribution retrouvée en Autriche est classique de ce que l'on peut retrouver dans les autre pays.

2) Séroprévalence de la maladie

De nombreux cas étant infracliniques ou non diagnostiqués, on peut mesurer l'importance de la maladie en étudiant la présence d'anticorps anti-TBE dans la population. Cette séroprévalence peut être variable selon le groupe de population étudié (population générale ou population à risque), et selon la zone géographique (étude d'un pays entier ou de la zone d'endémie de la maladie). Enfin, ces études peuvent être victimes de plusieurs biais: le principal est la recherche d'anticorps dans un nombre restreint de sérums, qui serait insuffisamment représentatif de la population générale. De plus, les personnes vaccinées doivent être évidemment écartées de ces études, y compris celles ayant reçues une vaccination contre la fièvre jaune qui peut entrainer une réaction croisée au niveau des analyses.

Toujours dû au grand nombre de cas asymptomatiques, la prévalence est assez élevée dans les pays européens. Dans les zones endémiques du Sud de l'Allemagne et de l'Autriche, on retrouve une prévalence de 4-8%, pouvant atteindre 14-16% dans certaines régions d'Autriche. Enfin, dans certaines zones localisées de république tchèque et de Russie, on peut retrouver des valeurs de séroprévalence variant de 30 à 50% de la population, allant même jusque 100% dans une étude très localisée en Russie! [16] [78] [103] [104].

Les principales valeurs de prévalence connues sont rappelées dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Principales séroprévalences contre la MET connues en Europe.

Pays	Prévalence en région touchée par la MET	Groupes à risque ou zones particulièrement endémiques	Sources
Autriche	4-8 %	14-16% (jusque 40%)	[78] [103] [105]
Allemagne	7% (4-8%)	~10% (jusque 43%)	[78] [105] [106]
Russie		30-50% (jusque 100%!)	[9] [16] [86] [104]
Pologne	0,8-4,3%	5-17% (jusque 28,7%)	[103] [107]
République Tchèque	2%	15-54%	[78] [104]
Suisse	1-2%	5% (4-16%)	[78] [104] [105] [108]
Grèce	1.6-5.8%		[109]

B) Epidémiologie nationale et régionale

Comme nous l'avons décrit dans l'historique, le premier cas français est rapporté dans la littérature chez un garde-chasse alsacien en 1968. L'étude séro-épidémiologique réalisée à cette époque avait rapporté 2 sérums positifs aux IgG anti-TBE sur 4450 testés, soit une séroprévalence de 0,05%. Une dizaine de cas est ensuite décrit entre 1968 et 1990 [8]. Après 1990, une meilleure connaissance de la maladie et un enregistrement plus régulier au niveau de l'institut de virologie de Strasbourg ou au niveau du CNR des Arbovirus de Lyon a permis une augmentation du nombre de cas diagnostiqués. On dénombre ainsi entre 1 et 10 cas par an en France, et à l'heure actuelle, plus d'une centaine de cas en tout a été enregistrée, essentiellement en Alsace (plus de 90% des cas décrits) et en Lorraine [110]. Depuis, la maladie semble s'étendre, avec 3 cas décrits dans la région d 'Annecy et de Grenoble en 2003 [5], et en 2006 un cas dans la région de Bordeaux (qui ne faisait pas suite à une notion de voyage hors de la région) [111]. Enfin, un cas aurait été détecté dans la Drôme en 2009 [5].

L'incidence est donc variable selon les années et reste faible, avec un maximum de 10 cas enregistrés sur l'année en 2008. Cependant, l'incidence est forte dans les régions limitrophes, notamment dans le Länder de Bade-Wurtemberg limitrophe de l'Alsace qui concentre la moitié des cas allemands de MET avec une incidence de 1 à 2 cas/100000 hab. /an [101]. Les cas Suisse sont surtout retrouvés dans le Nord du Pays (le canton de Zurich étant le plus dangereux), là aussi à la frontière avec l'Allemagne et l'Alsace [101] [108]. Le nombre de cas alsaciens risque donc d'augmenter à l'avenir.

Après l'étude de 1968-1970, l'étude de séroprévalence suivante a été réalisée en 1989 dans le grand Est de la France par le Dr. Haller auprès de professionnels de la forêt. Sur 619 sérums testés, 47 étaient positifs, soit une prévalence de 7,6%, bien au-delà de ce qui était attendu. De plus, la répartition par département montrait 22/123 sérums positifs dans les Vosges, soit une prévalence de 18%, signe d'un foyer actif dans le département. La Meuse était seconde, avec 14%, mais le faible taux de prélèvement (14 sérums) ne permettait pas de conclure. En Alsace, la prévalence était moindre avec 6% pour le Bas-Rhin (86 sérums) et aucun positif dans le Haut-Rhin (31 prélèvements). La MET était donc bien présente dans nos régions [8].

En 1996, une étude [9] est réalisée par le Dr. Schumacher, cette fois-ci uniquement en Lorraine auprès des centres de médecine préventive. Il n'y avait pas de ciblage de population à risque et c'était donc bien la population générale qui était étudiée. 19 sérums se sont montrés positifs à la réaction ELISA de détection des IgG sur 1177 testés, soit une prévalence de 1,6% dans notre région. Cette prévalence est donc faible, comparée à l'étude précédente, mais doit être mise en comparaison avec des valeurs similaires enregistrées notamment en Suisse dans la population générale, pays où la maladie est beaucoup mieux connue que chez nous.

En 2002-2003, une enquête [103] a été réalisée par la MSA dans le grand Est de la France (régions Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne, Franche-Comté et Bourgogne) chez une population de 2975 personnes exécutant une profession à risque, liée de près ou de loin au travail en forêt ou au travail du bois (bûcherons, sylviculteurs, garde chasse… mais également conducteurs d'engins, personnels de scierie ou commerciaux en bois par exemple). Sur cette population, 100 résultats revinrent positifs (31 supplémentaires furent écartés préalablement pour cause de vaccination contre la MET ou la fièvre jaune), soit une prévalence générale de 3,4%. La répartition départementale et les lieux des prélèvements des sérum positifs sont présentés dans la Figure 22, mais on peut noter que le département le plus touché était le Haut-Rhin (7,8%), que les Vosges étaient plus en retrait sur cette étude (3,8%), et que des départements comme la Côte-d'Or ou l'Aube avaient d'assez fortes prévalence (4,9%) sans qu'aucun cas n'y ait jamais été décrit. Enfin, d'autre part, lors de cette même étude, on remarquera que 83% de ces 2975 professionnels de la forêt (positifs ou non à la TBE) déclarent se souvenir d'au moins une piqûre de tique, ce qui prouve bien l'exposition aux morsures de tique dans l'Est de la France.

Département de résidence	Pourcentage de sérologies TBE positives (%)
08	4,2
10	4,9
21	4,9
25	1,3
39	3,3
51	1,1
52	3,2
54	2,7
55	3,2
57	2,6
58	0,9
67	4,1
68	7,8
70	2,7
71	3,3
88	3,8
89	1,6
90	0,0

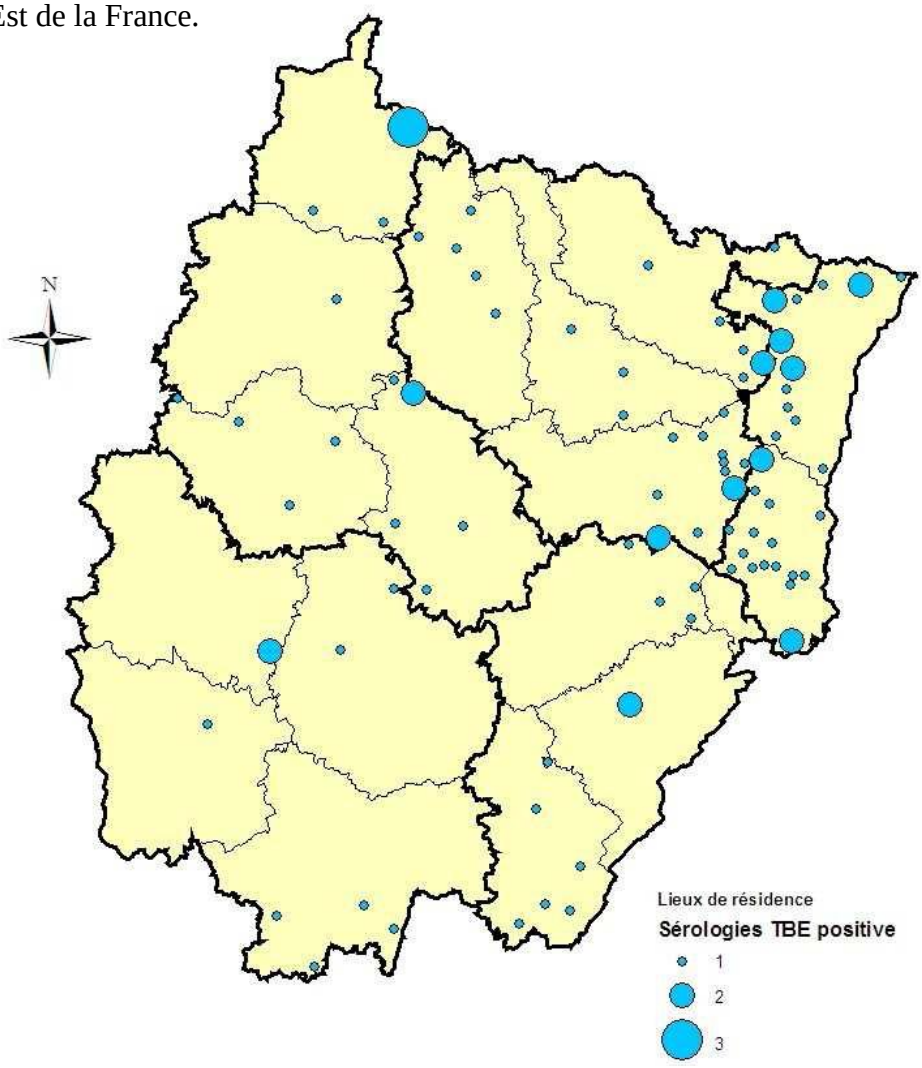


Figure 22: Répartition géographique des séropositifs à la MET selon le code postal de résidence lors de l'étude de 2002-2003 [103].

L'étude de la répartition des cas alsaciens décrits a montré l'existence de deux principaux foyers d'encéphalite à tiques en Alsace. Le premier est situé dans la forêt de Neuhof à coté de la ville d'Illkirch, en périphérie Sud de Strasbourg. C'est là que furent décrits les premiers cas alsaciens et de nouveaux cas continuent de s'y produire. Le deuxième foyer principal est situé dans le Haut-Rhin au niveau du versant alsacien de la montagne vosgienne dans la vallée de Munster et la vallée de la Lauch/Guebwiller.

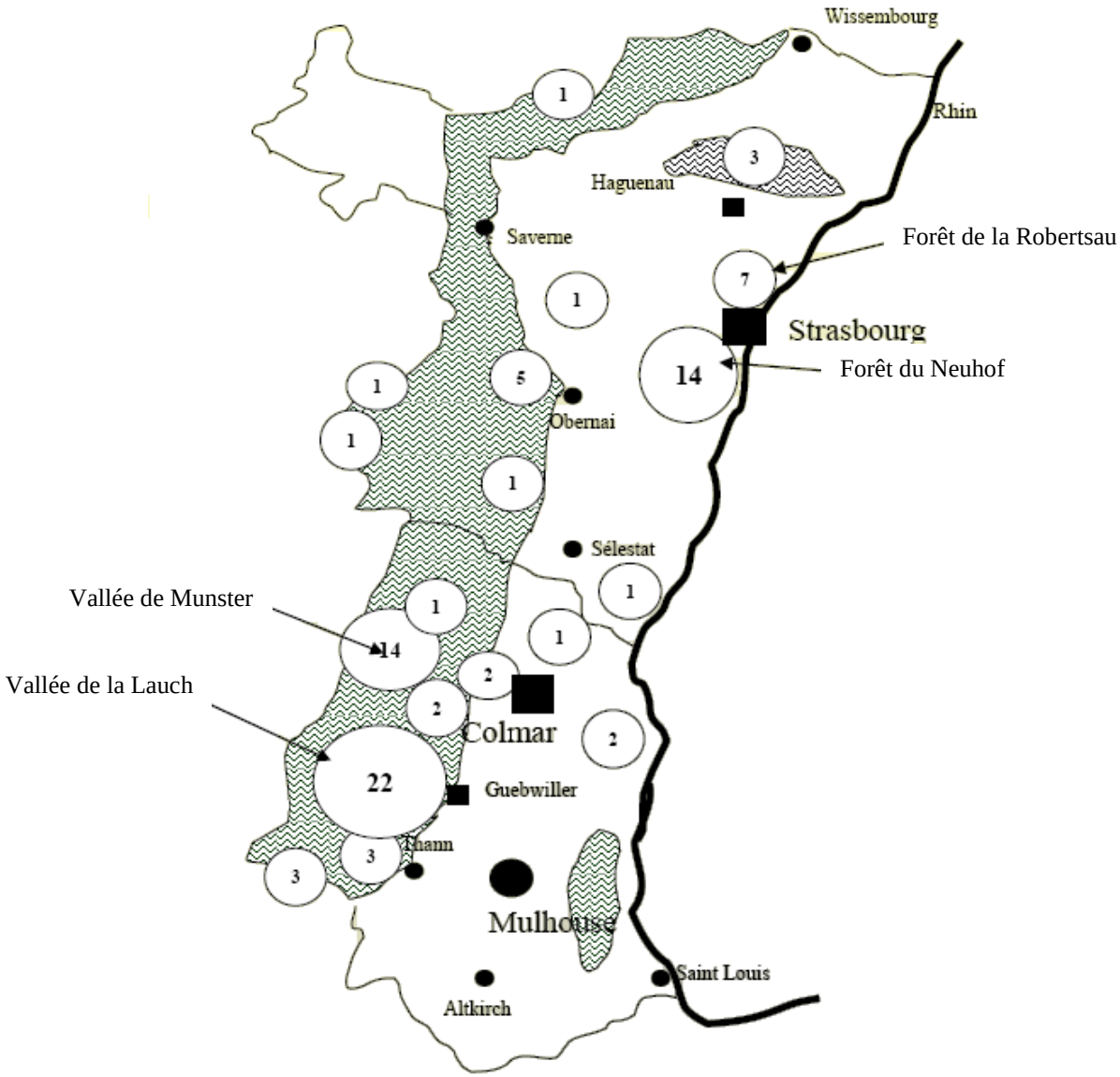


Figure 23 : Répartition géographique des cas décrits en Alsace jusqu'en 2007[105].

IV) Pathogénicité de la MET

Après morsure d'une tique infectée, il faut qu'il y ait transmission d'une charge virale suffisante pour déclarer la maladie. Cette transmission est prévenue par un retrait le plus précoce possible de la tique. Une fois la transmission de virus effectuée, la maladie est dans la très grande majorité des cas asymptomatique; on estime en effet que dans le sous-type européen de la MET, 70 à 90 % (voire 98% pour certains auteurs) des contaminations seront totalement infracliniques [96] [112]. Ce ne sont donc bien que 10-30% des sujets contaminés qui présenteront la clinique classique de la MET décrite ci-après.

A) Manifestations cliniques

L'évolution de la maladie dans le sous-type européen (CEE/W-TBEV) se fait classiquement de manière biphasique. On distingue les différentes étapes suivantes [16] [78] [86] [96] [112] [113]:

1) Période d'incubation

L'incubation du virus se fait de manière tout à fait silencieuse, sans prémisses de la maladie à venir. Elle dure en général 7 à 10 jours, avec des extrêmes variables de 2 à 30 jours. Cette incubation est plus courte lors de contamination par du lait contaminé; elle est alors de l'ordre de 3-4 jours. Enfin, une notion de piqûres multiples réduirait également la durée de cette période. Cette phase d'incubation est d'autant plus difficile à quantifier que dans 30 à 45% des cas, il n'y aura même pas de notion de piqûre de tiques (cela étant très certainement du à une transmission réalisée par des nymphes, peu visibles à l'œil nu).

2) Première phase de la maladie

Elle correspond à un passage virémique du virus. Elle est caractérisée par une fièvre, de 38 à 39°C, rarement au-dessus, d'une durée médiane de 3-5 jours (extrêmes de 1 à 10 jours). Cette fièvre est accompagnée d'un syndrome pseudo-grippal, caractérisé par une sensation de malaise général (~60% des cas), une fatigue (~60%), des maux de tête ou des courbatures dorsolombaires (~50%). Plus rarement (25%), on retrouve des troubles gastro-intestinaux avec des nausées, des spasmes et/ou une anorexie; des symptômes à type de catarrhe des voies aériennes supérieures/rhinite sont également possibles. Il n'y a aucun signe d'appel méningitique à cette phase.

Cette première phase de la maladie peut parfois également être infraclinique, ou passer inaperçue pour le patient qui ne s'en rappellera pas à posteriori lors de l'anamnèse.

3) Période de rémission

La première phase de la maladie est suivie d'une période de rémission totale avec disparition de tous les symptômes et de la fièvre. Cette période dure environ une semaine (extrêmes de 1 à 20 jours).

Cette période est absente dans le sous-type Eastern/RSSE de la maladie, plus virulent, qui présentera donc un tableau clinique monophasique.

4) Deuxième phase de la maladie

Elle apparait donc en moyenne deux à quatre semaines après la contamination. Cette phase est inconstante, et ne se produit que dans environ 30% des cas. Elle correspond à l'atteinte du système nerveux central. On remarquera que dans 25% des cas, la maladie se déclare à cette phase, sans étape préliminaire, certainement dû à une première phase qui est restée asymptomatique.

La fièvre revient brutalement, plus forte que dans la première phase, avoisinant les 40-41°C. Elle est accompagnée d'une aggravation de l'état général qui va entrainer l'hospitalisation du patient. L'atteinte du système nerveux central se traduit par une **méningite** dans environ 50% des cas, une **méningo-encéphalite** dans environ 40% des cas et une **méningo-encéphalo-myélite** dans 10% des cas pour la souche européenne. Cependant, cette répartition est très variable selon l'âge des patients, les formes sévères étant plus courantes chez les personnes plus âgées, et les enfants étant moins gravement touchés.

On retrouve ainsi la répartition suivante selon l'âge : chez les enfants, une répartition pour moitié entre les **méningites** et les **méningo-encéphalites**, et de rares cas de **myélite**; chez les personnes âgées (plus de 70 ans), plus de 80% de formes graves avec une atteinte **encéphalique** dont la moitié accompagnée d'une **myélite**.

-La **méningite** est classique, avec de fortes céphalées, des nausées et des vomissements, la forte fièvre déjà décrite, et les symptômes typiques méningitiques : nuque raide et signe de Kernig positif (impossibilité de flexion des cuisses sur le bassin avec les jambes étendues). Cependant ces symptômes méningitiques typiques ont été rapportés par différents auteurs [78] [96] comme parfois absents dans la MET (10-15%), bien qu'il y ait quand même une atteinte du système nerveux. L'évolution est favorable, avec une guérison spontanée en quelques jours. Une asthénie reste souvent présente quelques semaines, voire plusieurs mois.

-La **méningo-encéphalite** entraine les mêmes symptômes, associés à des troubles de la conscience, allant d'une fatigue à une somnolence voire à un coma profond (Glasgow <7) dans 1 à 3% des cas. Des troubles du comportement sont souvent observés, allant de la désorientation et de l'agitation, jusqu'à des hallucinations ou des délires psychotiques. Des dyskinésies sont aussi décrites, avec des hyperkinésies de la face et des membres et des tremblements musculaires parfois jusqu'à des convulsions épileptiformes.

Enfin, d'autres atteintes peuvent être retrouvées, comme une ataxie, une hémiparésie, des douleurs des membres. Lors de l'atteinte des nerfs crâniens, de nombreux symptômes peuvent être retrouvés au niveau oculaire, dans la capacité d'élocution et de déglutition, mais aussi parfois au niveau auditif. L'évolution est en général favorable, mais avec des séquelles qui seront plus ou moins persistantes.

-La **méningo-encéphalo-myélite** reprend les tableaux cliniques précédents, auxquels viennent s'ajouter des parésies/paralysies "flasques" des extrémités en particulier. Le virus TBE ayant une prédilection pour les cellules de la moelle épinière située au niveau du renflement cervical, ce seront surtout les membres supérieurs qui seront atteints. Par la suite, des para- ou tétra-parésies vont pouvoir apparaître avec une atteinte potentielle du nerf phrénique et des muscles respiratoires, engageant le pronostic vital. Cette atteinte est décrite comme ressemblant à celle provoquée par le virus de la "polio", à la différence de l'atteinte préférentielle des membres supérieurs. Des atteintes du bulbe rachidien (qui peuvent également être présentes dans de rares cas sans atteinte myélitique) peuvent se développer avec un risque vital majeur d'arrêt respiratoire ou cardiovasculaire. La mortalité n'est donc pas négligeable à ce stade, et les patients qui guériront garderont le plus souvent de lourdes séquelles définitives, telles que des parésies/paralysies des membres ou de la face ou encore des troubles mentaux.

Tableau 3 : **Principaux symptômes et pronostics selon l'atteinte [8] [78] [86] [96] [113]:**

Nature de l'atteinte	Méningite (45-50% des cas)	Méningo-encéphalite (40-45% des cas)	Méningo-encéphalo-myélite (10% des cas)
Symptômes	Forte fièvre Céphalées Photophobie Nausées/Vomissements Vertiges Nuque raide Signe de Kernig	Syndrome méningé Troubles de la vigilance Somnolence/Coma Troubles du comportement Hallucinations/Délire Hyperesthésies Dyskinésie/Fasciculations Tremblements Troubles d'élocution/audition Nystagmus Rétention urinaire Douleurs des membres	Syndrome méningé Atteinte des nerfs crâniens Parésies/Paralysies des membres (supérieurs ++), et de la ceinture scapulaire. Parésie nerf phrénique Atteinte du bulbe rachidien
Pronostic	Guérison spontanée rapide (quelques jours) et complète. Séquelles possibles (plusieurs mois) : -céphalées -troubles végétatifs ~20% déclarent avoir encore des difficultés cognitives à un an.	Guérison le plus souvent sans complications majeures. Séquelles courantes (transitoires à définitives) : -Céphalées -Troubles de concentration -Perte de vitalité/Dépression -Troubles végétatifs -Parésies faciales, troubles oculomoteurs, perte d'audition -(Décès)	Décès ou guérison avec séquelles, rares guérisons sans complications Séquelles définitives : -paralysies flasques des membres -paralysie faciale -troubles mentaux -paralysie atrophique de la ceinture scapulaire

Evolution de la maladie :

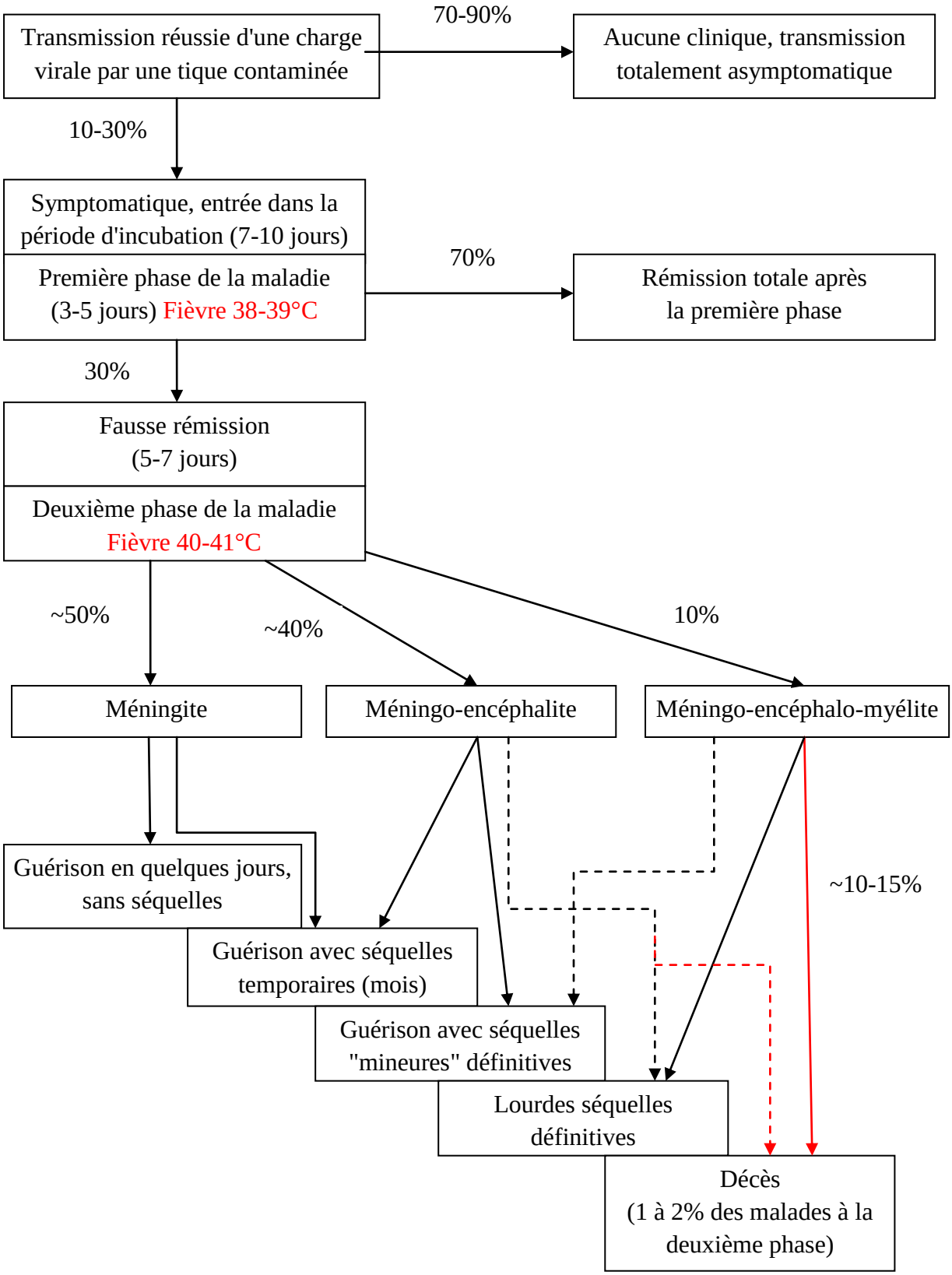


Figure 24 : Schéma clinique d'évolution de la MET (variante CEE).

5) Formes atypiques

Des atteintes atypiques, moins courantes, sont décrites dans la MET. La principale est une atteinte myocardique et/ou une cytolyse du parenchyme hépatique, qui peuvent apparaître quelque soit le tableau clinique au niveau du système nerveux central. Ces organes ne sont pas une cible prioritaire pour le virus, mais leurs atteintes entrainent bien évidemment un risque vital [8]. Un cas de myélite isolée, sans symptômes méningés ou encéphaliques a été décrit en Allemagne [5].

Dans le sous-type RSSE, une forme fébrile pure est décrite, avec uniquement une forte fièvre et un syndrome pseudo-grippal, sans signe méningé [5].

Pour finir, la dernière principale variante connue est celle que l'on peut le plus redouter. Il s'agit de l'apparition dans la région de Novossibirsk, dans le sud de la Russie centrale, de 8 cas mortels dus à un syndrome hémorragique suite à une MET en 1999. Nous avons décrit la parenté qui existe entre le virus TBEV et les virus des fièvres hémorragiques d'Omsk et de Kyanasur. Il s'agit là d'un tableau clinique similaire, avec une forte fièvre accompagnée d'hémorragies massives et multiples au niveau du tractus digestif et des différentes muqueuses. Cette variante aurait dérivé de la souche orientale du virus, et il n'existe pas d'autres cas rapportés à notre connaissance [114].

6) Pronostics/Séquelles

Pour le sous-type européen, l'hospitalisation dure 10 à 25 jours en moyenne [113]. La mortalité générale est estimée à 1-2% (0,5-3.9%) des patients à la phase d'état de la maladie, la grande majorité lors d'une manifestation à type de méningo-encéphalo-myélite [96]. Des séquelles définitives à type de parésies/paralysies sont retrouvées chez 2-10% des patients [86].

D'autre part, de plus en plus d'études font état d'un syndrome post-encéphalitique, des mois voire des années plus tard chez une majorité de patients. Cela concernerait près de 50% (30-90%) des patients à un an [78] [86] [112] et 30% des patients à 5 ans [113]. Ce syndrome se caractérise par des céphalées, des troubles cognitifs (difficultés de concentration, pertes de mémoire), des troubles de l'équilibration, des troubles de l'audition ou une dépression [5] [78] [112].

Pour le sous-type RSSE/FE-TBEV, en Russie et en Chine, la mortalité serait plus forte, de l'ordre de 5 à 20%, et avec des séquelles neurologiques pouvant aller jusque 60% des cas. Cette virulence exagérée du sous-type asiatique a été décrite dès les premières études réalisées sur la MET. Cependant, des auteurs remarquent, à juste titre, que cette forte mortalité n'est pas reliable à des séroprévalences de 30 à 100% dans certaines populations en Russie [91] [112]. Nous pouvons nous permettre d'émettre deux suppositions pour relier ces données. La première est que les cas totalement asymptomatiques sont plus nombreux dans le sous-type RSSE, mais que les formes développant une clinique sont plus virulentes et ont une morbi-mortalité plus élevée. La deuxième est que les études de mortalité réalisées ont été biaisées par une prise en charge des formes les plus graves, et que les patients ayant subi les formes moins graves n'aient pas été hospitalisées ou que leurs diagnostics n'aient pas été posés.

Quoiqu'il en soit, la différence de virulence entre les souches n'est pas explicitée dans la littérature. On peut supposer que comme cela a été prouvé entre différentes souches du sous-type CEE [5], des changements des domaines épitopiques de la glycoprotéine E entraineraient une plus grande hydrophobie/lipophilie de la souche asiatique, ce qui favoriserait le passage de la barrière hémato-encéphalique.

Enfin, des Russes décrivent des formes chroniques de la maladie (variante RSSE), où des lésions de motoneurones continuent à s'aggraver, sans que l'on sache encore l'étiologie de cette affection entre chronicité du virus, maladie auto-immune ou coinfection [5]. De son coté, la variante CEE cause parfois des polyradiculonévrites 5 à 10 jours après la chute de la fièvre qui vont évoluer sur plusieurs semaines et donner des parésies avant de finalement lentement régresser [78] [96]. La variante Sibérienne (S-TBEV), peu décrite dans la littérature, entrainerait également beaucoup de chronicité, mais sa phase aigue serait moins prononcée, avec moins de formes paralytiques mais une mortalité assez élevée de 6-8% [16] [101].

L'immunité est acquise à vie à l'issue de l'infection, que la maladie soit passée inaperçue ou qu'il y ait eu un tableau clinique avec une atteinte du système nerveux central, et il n'y a pas de réinfection possible à la différence de la maladie de Lyme [78].

7) Coinfections

De par la nature de la transmission par une morsure de tique, la transmission de coinfections est possible théoriquement avec tous les germes transmissibles par *Ixodes spp*. Dans la pratique, ce sont les coinfections avec la borréliose de Lyme qui sont le plus décrites et qui seront les plus courantes en Europe, due à la forte infestation des tiques. Le TBEV et la borréliose semblent cohabiter chez les tiques sans avoir de relations entre eux qu'elles soient d'antagonisme ou de potentialisation [115].

Cette coinfection n'entrainera apparemment pas de symptômes originaux, avec une symptomatologie classique de la TBE qui sera initialement retrouvée. La clinique pourra en revanche être parfois exacerbée, due à la lutte du système immunitaire sur deux "fronts". Le problème se posera également pour le clinicien avec une symptomatologie cumulée qui compliquera le diagnostic. Les phases de la MET pouvant masquer la transmission d'une borréliose, la recherche sérologique diagnostique de la maladie de Lyme ou la recherche d'un éventuel érythème migrant devraient être effectuées lors de chaque cas de MET [116].

Dans certaines parties de Russie, une coinfection assez importante (6%) des tiques entre le TBEV et le germe de l'anaplasmose/ehrlichiose humaine existe, prouvant que des coinfections de l'homme par ces deux pathogènes sont probables [115], ce qui est confirmé par la présence retrouvée d'anticorps anti-ehrlichiose chez des patients hospitalisés pour une MET en République Tchèque [117].

B) Physiopathologie

La pathogénèse sera très différente selon la voie d'inoculation, la souche virale concernée, la charge virale transmise, l'âge et l'état physiopathologique du patient. Nous allons décrire la physiopathologie d'un cas général de la MET, suite à une piqûre de tique [8] [78] [96] [118].

Après inoculation du virus via la salive d'une tique lors d'une morsure, le virus se multiplie localement au niveau des cellules dendritiques, et notamment au niveau des cellules de Langerhans de la peau. Des polynucléaires neutrophiles et d'autres cellules peuvent également être contaminés localement. Or, ces cellules dendritiques sont aussi celles qui permettent le développement d'une réaction immunitaire primaire locale. Le premier contact entre le virus et ces cellules est donc capital pour la suite de la maladie. En plus de ces deux acteurs, la salive de la tique avec ses capacités immunomodulatrices joue également un rôle localement. Le virus pourra inhiber la production d'interféron par les cellules dendritiques atteintes via sa protéine virale NS5; et serait capable de limiter leur maturation qui leur permet par la suite de présenter les antigènes aux lymphocytes T et d'enclencher une réponse immunitaire [118] [119]. Si les capacités de réaction locale du système immunitaire sont suffisantes et prennent de vitesse le virus, l'infection en reste là. Sinon le virus pourra continuer son entrée dans le corps humain.

Dans le cas où l'infection locale a réussie, le virus sera ensuite transporté par ces mêmes cellules dendritiques via le système lymphatique vers les ganglions lymphatiques locaux. Une réplication plus massive du virus à cet endroit et le passage depuis les vaisseaux lymphatiques vers le sang entraine alors une virémie qui se manifeste par la première phase clinique de la maladie. Le virus se dissémine alors dans tout l'organisme, avec un tropisme pour les organes et tissus du système réticulo-endothélial (rate, thymus, foie, moelle osseuse…). Dans une majorité des cas, les capacités d'épuration et la mise en place rapide d'une réponse immunitaire stopperont la maladie à ce stade.

L'atteinte du système nerveux central par le virus est encore mal explicitée. On suppose que le virus se multiplie dans les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, puis réussit par contiguïté à franchir la barrière hémato-encéphalique vers le tissu cérébral. Une voie aléatoire de contamination a lieu par remontée du tractus nerveux olfactif qui est non-protégé par une barrière hémato-encéphalique au niveau de la muqueuse nasale. Cette atteinte olfactive aura lieu soit depuis le flux sanguin; soit lors de contaminations par aérosolisation du virus en laboratoire, qui sont en général de mauvais pronostic.

Le virus se dissémine alors dans le système nerveux central de cellule en cellule, par transport axonal ou par diffusion intracellulaire. Ses cibles prioritaires seront les neurones et les cellules gliales. Selon l'extension des atteintes, on aura un des tableaux cliniques précédemment décrit. L'histopathologie au niveau cérébral n'est pas spécifique, ressemblant à d'autres lésions dues à des encéphalites virales. On retrouvera une hyperémie, avec des pétéchies hémorragiques, des nécroses de neurones, des inflammations locales périvasculaires et des œdèmes interstitiaux ou des nodules cellulaires. Après résolution de l'infection, on peut observer des lésions, caractérisées par une perte de neurones et des cicatrices gliales et microgliales.

Le rôle pathogène du virus lui-même dans ces atteintes est difficile à déterminer, mais l'absence de virus détectable dans le liquide céphalo-rachidien dans la très grande majorité des cas à la phase aigue de la maladie laisse à penser que la majeure partie de la pathogénicité est due à la réaction immunitaire elle-même de destruction des cellules atteintes plutôt qu'un rôle direct du virus lors de la réplication virale.

La gravité de l'atteinte est très variable selon les patients, selon leur âge et leur état physiopathologique, cependant une mutation génétique entrainerait plus de formes graves de la MET. C'est la mutation CCR5-D32 du gène codant pour les récepteurs CCR5 des leucocytes qui est en cause. Ce récepteur cellulaire serait impliqué dans le trafic des leucocytes vers le système nerveux central, permettant l'élimination plus rapide du virus. Cette mutation est très étudiée, puisqu'elle permet une résistance partielle au HIV (CCR5 est un des corécepteurs d'entrée du virus), mais des études montrent qu'elle entraîne des formes plus graves de MET et d'infections par le virus West Nile (autre *Flavivirus* vectorisé par les moustiques). Cette mutation est rencontrée chez environ 10% de la population Nord-Européenne [118].

La réponse immunitaire se fera à la fois par voie humorale et cellulaire, dans une proportion et une efficacité mal connues. Cependant les anticorps anti-protéine E semblent jouer un rôle prépondérant dans cette réponse, et ils permettront par la suite de conserver une immunité définitive, sans réinfections possibles.

V) Diagnostic

La principale difficulté dans le diagnostic de la MET sera de penser à cette maladie (ou de la connaître!). En effet, la clinique est peu évocatrice et les diagnostics différentiels dans le cadre d'une atteinte méningée sont extrêmements nombreux. L'anamnèse sera essentielle et la notion de piqûre de tique capitale, mais le patient ne s'en souviendra que dans la moitié des cas [76]. De plus, même lorsque le praticien associera la pathologie à la morsure de tiques, il pensera beaucoup plus souvent à une neuroborréliose de Lyme qu'à une MET. Deux autres éléments peuvent faire la différence au niveau de la clinique. Il s'agit de l'évolution en encéphalite, et surtout de l'évolution biphasique de la maladie. Le diagnostic se complique encore lorsqu'il s'agit de cas importés, faisant suite à une excursion dans une zone endémique (par exemple dans les forêts autrichiennes), avec une fièvre se déclarant près d'un mois après le retour. Enfin, en 2007, en France, un diagnostic étiologique n'aura été posé que dans la moitié des encéphalites, le reste étant sans étiologie certaine [120].

Une fois le TBEV évoqué, le diagnostic sera simple et fiable.

A) Données paracliniques

1) Bilan biologique

Une leucopénie, une thrombocytopénie et une légère élévation des enzymes hépatiques peut être observée à la première phase de la maladie [121]. La leucopénie disparait dès l'atteinte du système nerveux central au profit d'une leucocytose relativement élevée pour une infection virale, entre 10 et 15 g/l., avec une prédominance des polynucléaires neutrophiles. Avant la normalisation de la formule sanguine, on retrouve un bref épisode de leucopénie [78] [86]. Les marqueurs de l'inflammation peuvent être augmentés, principalement dans les cas les plus sévères, sans que leurs taux n'aient de valeur pronostique. La vitesse de sédimentation peut ainsi être supérieure à 100mm/h et la protéine C réactive peut atteindre jusqu'à 100mg/l dans de rares cas [96].

Lors de l'atteinte méningée, une ponction lombaire sera réalisée et permettra l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR). Le LCR révèle le plus souvent une pléiocytose modérée, avec les 2/3 des patients qui présentent moins de 100 leucocytes/mm^3, cependant elle peut également s'élever jusque 1000 éléments/mm^3 [16]. Le plus souvent, on pourra observer une majorité de polynucléaires neutrophiles au début de l'atteinte méningée, pouvant faire croire à une méningite bactérienne, puis la tendance s'inverse rapidement, avec une forte domination des lymphocytes. La glycorachie est normale et on observe une inconstante élévation des protéines de 0,5 à 2 g/l [78] [86]. Le LCR a un aspect général clair.

2) Autres examens

Le scanner est normal dans la MET et n'a pas d'intérêt diagnostic, hormis l'élimination de diagnostics différentiels. Des anomalies sont retrouvées à l'IRM dans environ 20% des cas mais elles n'ont pas de spécificité ou de valeur diagnostique [16].

L'électro-encéphalogramme (EEG) sera perturbé dans la majorité des cas (77%). Des déséquilibrations de l'activité de base et l'apparition d'ondes frontales delta à rythme intermittent (FIRDA) est retrouvée. Ces éléments n'ont pas non plus de valeur diagnostic. On peut remarquer que le retour à la normale de l'EEG ne se fera qu'après plusieurs mois [122].

Un électromyogramme pourra avoir un intérêt pronostic et un intérêt dans le suivi et la rééducation des paralysies lors des myélites mais n'a pas d'importance diagnostic [96].

B) Pose du diagnostic de MET

1) Principe

Le diagnostic repose sur les mêmes principes que beaucoup d'autres pathologies. Il repose sur plusieurs étapes successives:

-L'anamnèse et la connaissance épidémiologique. Une morsure de tique dans une zone endémique avec des praticiens souvent confrontés au problème faciliteront le diagnostic. Même si la piqûre n'est pas rapportée, la notion de contacts récents avec la forêt ou d'excursions en zone endémique devront retenir l'attention du clinicien.

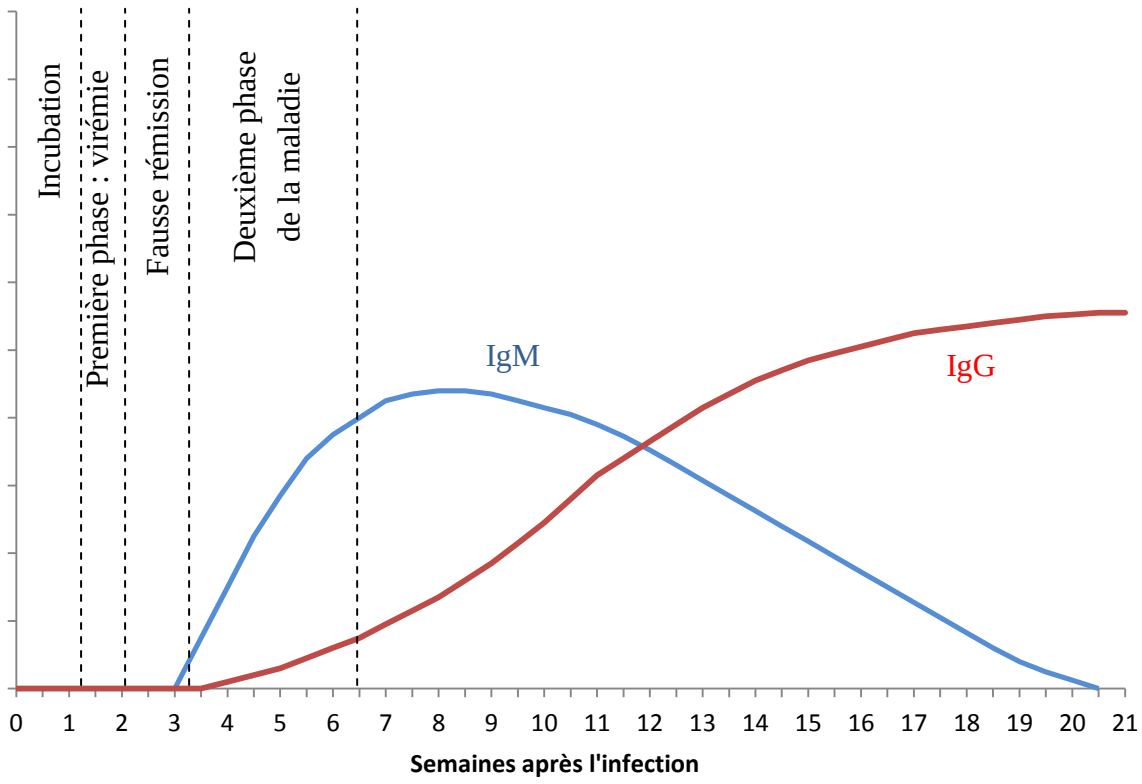
-Les données cliniques et biologiques. La clinique est peu spécifique, hormis l'évolution biphasique et l'atteinte myélitique dans les cas graves. La notion de fièvre qui réapparait avec 1-2°C de plus dans la seconde phase de la maladie, ainsi que sa valeur élevée (40-41°C) n'est pas spécifique à la MET mais n'est pas non plus couramment rencontrée dans les méningites virales [96]. La ponction lombaire et l'analyse du LCR qui se révèle clair et lymphocytaire permettront de s'orienter vers une méningite d'origine virale.

-Les sérodiagnostics et diagnostics directs. L'étape suivante est la recherche d'anticorps circulants dirigés contre le germe supposé responsable de la maladie ou du germe lui-même. Le TBEV sera rarement recherché en première intention, mais les éléments que nous avons décrits devraient faire songer à le rechercher, surtout en cas de morsure de tique, ou du moins en deuxième intention si l'anamnèse n'est pas franche.

2) Diagnostic indirect

Ce sera la méthode de référence. On va rechercher l'apparition d'anticorps dirigés contre le virus TBE. Les immunoglobulines M seront les plus précoces et apparaitront fortement après la phase virémique de la maladie. Elles resteront présentes dans le sang 3-6 mois, et même parfois jusque 10 mois. Les immunoglobulines G apparaitront en même temps mais en quantité réduite, puis leur nombre augmentera progressivement pour atteindre un maximum 5-7 mois après l'infection. Ce sont elles qui procureront l'immunité définitive contre le TBE [96].

L'hospitalisation ayant lieu à la deuxième phase, soit à 2-4 semaines de la maladie, les IgM et les IgG seront positives à un test sanguin dès la première prise de sang. Elles seront présentes dans le LCR seulement plusieurs jours après, et d'une manière constante à 10 jours du début de la deuxième phase. Le diagnostic sera posé par la découverte d'IgM, cependant, devant la longue durée potentielle de présence résiduelle de ces anticorps, un deuxième examen est recommandé 10-15 jours plus tard pour évaluer l'évolution des sérologies d'IgM et surtout d'IgG qui devraient être en augmentation [100].


Incubation
Première phase : virémie
Fausse rémission
Deuxième phase de la maladie
IgM
IgG
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
Semaines après l'infection

Graphe 7 : Délais d'apparition des anticorps anti-TBEV (d'après [8] [78]).

Différentes techniques de titrage des anticorps existent, la méthode de référence au niveau Européen et Français étant la méthode ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) indirecte [100]. Dans cette technique, on utilise un antigène fixé à une surface qu'on met en contact avec le sérum du patient. Après rinçage, on utilise des anticorps anti-anticorps couplés à une enzyme d'une réaction qu'on peut titrer. Si des anticorps sont présents chez le patient, on peut ainsi les détecter. Une autre technique beaucoup utilisée en Europe est l'IFA (Immuno Fluorescence Assay) indirecte qui utilise le même principe général mais où les anti-anticorps sont marqués par une molécule fluorescente.

Ces techniques sont très spécifiques mais des réactions croisées existent avec les vaccins contre d'autres *Flavivirus* tels que les vaccins contre la fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise ou bien sûr une vaccination (très récente !) contre le TBE; ou lors d'infections dues à des *Flavivirus* comme le complexe de virus de l'encéphalite japonaise, le virus de la dengue ou encore le virus West Nile [78] [100]. Dans cette situation, et dans les cas douteux où les taux d'IgM et d'IgG ne permettent pas d'affirmer le diagnostic, celui-ci devra être confirmé par un essai de neutralisation direct, souvent un RFFIT (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test). Ce test utilise des virus vivants mis en contact avec le sérum d'une part, et avec des concentrations connues d'anticorps d'autre part. Après contact avec des cellules et par comparaison avec le témoin, on détermine le taux d'anticorps. Cette méthode qui requiert une sécurité de laboratoire au moins de niveau 3 et un personnel de préférence vacciné pour manipuler les virus vivants, est pratiquée par peu de laboratoires et est coûteuse. Elle ne sera donc utilisée qu'en cas de nécessité [100].

Les autres méthodes indirectes d'inhibition de l'hémagglutination ou de fixation du complément sont moins sensibles et spécifiques et ne devraient plus être utilisées [78].

3) Diagnostic direct

Le diagnostic direct sera très peu utilisé pour rechercher le TBEV. En effet, le virus n'est présent au niveau sanguin que lors de sa virémie à la première phase de la maladie et n'y sera plus retrouvé ensuite. Au niveau du LCR, le virus ne sera présent que dans de rares cas quelque soit l'atteinte du système nerveux central [96].

En pratique, le seul isolement direct par mise en culture avec présence du virus dans le sang en France a eu lieu en 1970 suite à une contamination de laboratoire.

Les techniques modernes de PCR (Polymerase Chain Reaction) et RT-PCR peuvent avoir un intérêt dans le cas de recherches précoces au tout début de la deuxième phase de la maladie. Plus que de poser le diagnostic, ce qui sera fait très préférentiellement par ELISA, cette technique est la principale permettant de déterminer quel est le sous-type du virus en cause par la suite.

C) Diagnostics différentiels

1) Démarche générale

En général, un scanner crânien à l'entrée du patient permettra d'emblée d'éliminer l'hypothèse d'un abcès cérébral. L'examen principal d'orientation diagnostic sera l'examen du LCR. Celui-ci rapportant un liquide clair avec une pléiocytose lymphocytaire, on se dirigera vers une méningite aseptique virale. La possible présence majoritaire de polynucléaires au début de l'atteinte méningée pourrait faire croire à une méningite bactérienne mais l'absence de germes à l'examen bactériologique du LCR permettra d'écarter cette hypothèse [5].

A ce stade, différents examens sont généralement demandés en priorité [123]: sérologie HIV, recherche de HSV 1 et 2, VZV et éventuellement *Mycobacterium tuberculosis* par PCR dans le LCR. On cherche avant tout à ne pas passer à coté d'une pathologie entrainant un syndrome méningo-encéphalitique qui puisse être soignable [86], ou qui aurait des conséquences désastreuses si elle n'était pas prise en charge rapidement. La méningite tuberculeuse doit en particulier être formellement écartée. Un deuxième niveau de recherche est ensuite mis en œuvre, soit par une nouvelle PCR du LCR, soit par sérologie, pour incriminer un des germes suivants: entérovirus, CMV, EBV, adénovirus, ROR, HHV-6, **TBE, (***Borrelia*, *Coxiella*, *Ehrlichia*, *Listeria*) [123]**.**

En France, 85% des méningites aseptiques sont dues aux entérovirus (coxsakies et échovirus) [124], et 60% des encéphalites dont l'étiologie est retrouvée sont dues au complexe HSV ou à VZV [120]. D'une manière générale, ce seront donc ces virus qui seront les principaux diagnostics différentiels.

2) Notion de piqûre

Lorsque la notion de piqûre de tiques ressort à l'anamnèse, le premier diagnostic différentiel auquel songera le clinicien dans nos régions sera une neuroborréliose de Lyme. De plus, la borréliose entraine également une méningite de type lymphocytaire. Le diagnostic se fera par recherche des IgM et confirmation deux semaines plus tard avec mise en place d'un traitement antibiotique (Cf. maladie de Lyme ci-dessus) [86]. Les ehrlichioses peuvent également provoquer des méningites mais les arthralgies et les myalgies au niveau clinique, et les leucopénie/thrombopénie retrouvées permettront de faire la différence avant une confirmation sérologique [125]. La tularémie, la babésiose, ou encore le groupe des rickettsies peuvent donner de la fièvre, des céphalées et une atteinte nerveuse mais le restant de la clinique permettra de faire la différence [86].

Enfin, la famille des *Flavivirus* regorge de virus de plus ou moins grande importance ayant une clinique d'encéphalite semblable à la MET. Le diagnostic reposera avant tout sur l'épidémiologie, avec un contexte ou non de passage dans une zone de diffusion de ces virus. En premier lieu on retrouvera le Turkish Sheep et le Louping Ill qui sont apparentés au complexe du TBEV au sens large. Le complexe de l'encéphalite japonaise, l'encéphalite de Saint-Louis ou encore le virus West Nile présenteront une clinique semblable, mais sont vectorisés par les moustiques.

VI) Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif et le traitement proposé sera donc uniquement symptomatique. Une hospitalisation avec un repos strict au lit d'au moins 10 jours est recommandée. Les patients ayant une forte atteinte du système nerveux central devraient être sous forte surveillance, voire en unité de soins intensifs comme c'est le cas en Autriche, pour permettre la mise en place d'une intubation et d'une aide respiratoire en urgence dans le cas de l'apparition d'un coma ou d'une paralysie respiratoire [78] [91]. Une étude allemande sur plus de 600 patients [126] démontre en effet que des soins intensifs sont requis dans 12% des cas, et qu'une aide à la ventilation est mise en place dans 5% des cas. Le virus n'étant plus présent dans le sang à la deuxième phase clinique et la MET n'ayant pas de voie de transmission interhumaine, aucun isolement des patients n'est requis.

Le traitement symptomatique sera classiquement composé d'antipyrétiques (paracétamol le plus souvent) et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des mesures complémentaires classiques devront être mises en place, notamment d'apport calorique suffisant et de remplissage hydro-électrolytique si nécessaire. Une kinésithérapie et une rééducation seront mises en place pour limiter les séquelles paralytiques s'il y en a.

Dans les pays Baltes et en Russie, des corticoïdes sont utilisés de manière tout à fait empirique, surtout dans les formes graves. Cet usage provient de l'impression d'une amélioration clinique rapide dans certains cas par les praticiens, mais qui n'a fait l'objet d'aucunes études précises. Seule une étude en Lituanie a été réalisée, ne permettant pas de tirer des conclusions fermes car la corticothérapie est principalement utilisée dans les cas déjà graves, mais qui retrouve une guérison incomplète à 3 mois chez plus de patients lorsqu'ils sont traités par corticothérapie (donc une aggravation de la maladie par les corticoïdes) [96]. En revanche, dans le cas des formes chroniques de la maladie, la corticothérapie pourrait avoir parfois entrainé une guérison [16], ce qui prouverait également l'aspect auto-immun de la forme chronique. Dans tous les cas, son usage est fortement déconseillé dans la MET, au moins tant que d'autres études ne viendront pas donner d'informations complémentaires.

Une vaccination passive, par administration de sérums d'immunoglobulines (FSME-Bulin®) dans les premiers jours suivant la morsure de tiques, est parfois utilisée, surtout en Russie et autrefois en Autriche et Allemagne. Bien que les études russes soutiennent une amélioration des symptômes, sa relative inefficacité, associée à des soupçons d'effets indésirables neurologiques qui ont été rapportés surtout chez les enfants, ont conduit la majorité des spécialistes européens à déconseiller l'utilisation de ces sérums pour le moment [9] [86] [113].

L'avenir est vers la recherche et le développement d'un traitement antiviral. En effet, de nombreuses recherches ont lieu pour tenter de trouver un antiviral, surtout en ciblant la glycoprotéine E et la fusion d'entrée dans les cellules. Cette phase étant commune aux *Flavivirus*, la découverte d'un antiviral permettrait de traiter bien sur la MET, mais aussi la fièvre jaune, la dengue, la fièvre West Nile, le complexe de l'encéphalite japonaise, qui n'ont toutes également que des traitements symptomatiques à proposer pour le moment. Bien que de nombreuses études soient prometteuses, aucune n'a aboutie pour le moment [127] [128].

Enfin, une molécule antivirale, l'iodantipyrine, serait approuvée et utilisée en Russie, mais on ne dispose pas d'informations supplémentaires hormis celles émises par le laboratoire qui la commercialise et des études russes de mise sur le marché [129].

En conclusion, en l'absence de traitement confirmé autre que symptomatique pour l'instant, le mieux est encore de ne pas contracter la maladie, les différentes méthodes étant détaillées dans la partie suivante.

Quatrième partie:

Mesures préventives et conseils à l'officine

I) Mesures de prévention primaire contre les morsures de tiques

La meilleure façon de ne pas contracter de maladies vectorisées par les tiques, dont la MET, est encore de ne pas se faire piquer. Partant de ce constat simple, il existe différents méthodes qui peuvent être mises en place tant individuellement qu'à une plus grande échelle.

Il faut trouver des mesures qui soient raisonnables et applicables : la meilleure prévention serait de ne plus aller du tout en forêt, ce qui est bien sur excessif ! De même, la grande difficulté est de réussir à informer et à éduquer sans inquiéter excessivement : certaines personnes ayant tendance à ignorer les conseils de prudence, estimant que "c'est pas la petite bête qui va manger la grosse"; d'autres s'inquiétant de trop, n'osant plus aller en sous-bois ou désirant une antibiothérapie après chaque piqûre de tique… c'est un équilibre fin qu'il faut réussir à trouver.

La prévention primaire des morsures de tiques cherchera avant tout à éviter le contact entre l'homme et la tique, et à permettre aux personnes risquant ce contact de connaître les informations et les gestes à faire et à éviter.

A) Mesures générales

Les mesures générales de prévention primaire passent avant tout par l'information. Cette information doit être spécifique selon les personnes qu'elle vise : grand public, personnes exposées, professionnels de santé. Elle nécessite la connaissance de la répartition géographique et de l'habitat préférentiel des tiques, ainsi que l'épidémiologie des maladies qui peuvent être transmises. Elle requiert aussi également la détermination de groupes particulièrement à risque de morsure de tiques [103] [130].

Ces groupes à risque sont en général les mêmes que ceux que nous avons pu définir dans ce travail, à savoir les personnes qui sont principalement exposées à la forêt, soit par leur travail (bûcherons, sylviculteurs, personnels de l'ONF, garde-chasse, garde-pêche, conducteurs d'engins forestiers, militaires…), soit par leur loisir (randonneurs, sportifs en plein air en lisière ou en pleine forêt : sports d'orientations, VTT, golf, etc., chasseurs, pêcheurs, cueilleurs de champignons …) [5].

Les moyens d'information sont multiples. La presse écrite et Internet parlent souvent des tiques en général et de la maladie de Lyme en particulier. Les informations données, en particulier lorsqu'elles émanent de fabricants sont à prendre avec parfois un peu de recul mais l'essentiel de l'information à transmettre est souvent là. Des plaquettes d'information ou des posters sont souvent disponibles et distribués dans les cabinets médicaux et pharmacies des zones les plus touchées, ce qui permet une transmission d'une information qui a plus de crédit au patient et ce qui peut entrainer la mise en place d'un dialogue avec le médecin ou le pharmacien. Ces plaquettes sont parfois disponibles dans certains offices de tourisme en Alsace, ce qui est également une excellente idée pour les vacanciers venant faire des randonnées dans le secteur.

L'information donnée doit être claire et concise [131] [132], accompagnée d'illustrations permettant une compréhension et une mémorisation rapide. On doit donc y retrouver le principal, en général :

-l'existence d'un risque de morsure par des tiques et l'existence de maladies transmises

-la description de la tique et de sa manière de piquer

-les mesures individuelles à mettre en œuvre

-la conduite à tenir en cas de piqûre et la surveillance du lieu de piqûre (érythème migrant)

La mise en place de panneaux informatifs à l'entrée des chemins de randonnée ou à proximité des forêts est d'usage courant dans de nombreux pays d'Europe centrale, en Russie ou encore aux Etats-Unis. Cette pratique est peu utilisée en France, alors qu'elle permet directement de donner l'information aux personnes à risque de morsure dans une zone d'endémie (Cf Fig.25).

Figure 25 : Panneaux informatifs à l'entrée des forêts infestées de tiques.

A gauche, panneau américain rappelant les consignes de prévention et la présence de la maladie de Lyme; à droite, panneau russe informant de la présence de tiques contaminées par le TBEV.

En république Tchèque, l'information va jusqu'à établir des prévisions à 4 jours des populations de tiques, selon un modèle prenant en compte les conditions climatiques et hygrométriques de l'année et les études des populations de tiques sur le terrain. Ce système fonctionne chaque année de Mars à Novembre [133].

L'information doit également s'adresser aux professionnels de santé, notamment lors de formations continues, afin d'actualiser leurs connaissances, notamment épidémiologiques et cliniques, pour qu'ils puissent reconnaître et prendre en charge les maladies qui auraient pu être transmises à leurs patients. Leur connaissance des patients devrait également leur permettre d'informer ceux qu'ils savent à risque de morsures, surtout dans le cas de médecins de campagne.

La mise en place de l'information nécessite des données à jour de la part des autorités, avec une surveillance active des tiques et des maladies. La surveillance des populations de tiques se fait classiquement par la "méthode du drapeau", où un opérateur tire à l'aide d'un bâton un linge blanc (par exemple 50x70cm) derrière lui sur une distance donnée (en général 100 mètres) puis compte le nombre de tiques récoltées. Pour les maladies, la maladie de Lyme est maintenant bien suivie dans notre pays, avec la mise en place de plans de surveillance réguliers par les Cellules Inter-Régionales d'Epidémiologie (CIRE), et l'appartenance au réseau Sentinelles de l'InVS. Les arbovirus sont en revanche assez mal étudiés, malgré la présence d'un Centre National de Référence des arbovirus et des études ponctuelles. La population, notamment alsacienne, est très peu informée sur la MET par rapport à ce qui se passe outre-Rhin ou en Suisse. Les professionnels de santé eux, commencent depuis quelques années à connaître et à prendre la mesure de la maladie.

Enfin, une mesure générale de prévention est de mettre en place des recommandations de vaccination. Comme nous le verrons, la politique vaccinale vis-à-vis de la MET est très floue en France.

B) Régulation des populations de tiques

La meilleure façon de prévenir une morsure de tique serait de diminuer leur population. Il existe pour cela plusieurs méthodes [5] [8] [21] [130] :

1) Lutte écologique

On cherche à rendre le biotope défavorable à la pullulation des tiques. Des forêts assez ouvertes, permettant un bon ensoleillement et débarrassées des broussailles, brindilles ou feuilles mortes sont plus défavorables aux tiques. Bien sur, cela n'est pas réalisable sur toutes les forêts, mais l'entretien d'une lisière de forêt à risque (à proximité d'habitations par exemple) ou le débroussaillage régulier des chemins forestiers de randonnée permettent de limiter l'exposition des populations à risque aux morsures de tiques. La régulation des populations d'hôtes influe également, mais il est difficile d'intervenir sans perturber tout un écosystème. La diminution de la chasse et la recrudescence des cervidés (principal hôte final) serait une des raisons de l'augmentation des populations de tiques ces 20 dernières années.

La lutte génétique consiste à introduire dans le milieu des mâles qui ont été artificiellement stérilisés, afin de provoquer un écroulement dans les populations de tiques. Cette lutte a été envisagée mais l'élevage de populations de mâles suffisantes pour déséquilibrer le milieu est difficile, pour des résultats temporaires.

2) Lutte biologique

Elle consiste à lutter contre les tiques en introduisant des prédateurs ou des hyperparasites naturels. L'introduction de prédateurs n'est pas réalisable en pratique : ce sont des araignées, des fourmis ou des mammifères insectivores…Le contrôle est trop difficile à réaliser, avec des populations qui finissent naturellement par s'équilibrer.

Un espoir repose sur les hyperparasites que nous avons déjà vu (Cf. partie 1, IV, B, 2), mais leur mise en pratique est compliquée. La meilleure arme serait les micro-guêpes *Ixodiphagus hookeri* qui parasitent naturellement et spécifiquement *Ixodes ricinus*, mais la production de masse est inenvisageable pour le moment et l'efficacité dans la durée est limitée puisqu'il faut une population de tiques suffisante pour que ces guêpes se reproduisent.

3) Lutte chimique

C'est une lutte par épandage d'acaricide. Hormis la controverse sur le fait d'épandre des produits chimiques sur une forêt, et la spécificité plus que limitée de ces produits qui touchent aussi en général les populations d'insectes, cette technique s'est surtout révélée inefficace. En effet, elle fut utilisée en Tchécoslovaquie, en Pologne ou en ex-URSS pour tenter de "nettoyer" des foyers locaux où les tiques pullulaient, ou bien à très forte endémie de MET. Elle fut efficace, détruisant 99,9% des tiques, mais éphémère car quelques années ont suffi pour que la population d'acariens revienne à son niveau initial [5] [8] ! Des tentatives de feux de broussaille ont eu le même effet [21].

A une échelle plus modérée, des tentatives ont été couronnées de succès dans la limitation de l'infestation des bovins par différentes techniques, la plus simple étant le passage dans un pédiluve rempli d'une solution acaricide. Cette technique est utile dans les zones d'infestation massive, d'abord pour limiter l'atteinte bovine mais aussi pour diminuer les populations de tiques à proximité des exploitations agricoles.

C) Mesures individuelles

La prudence voudrait qu'on s'abstienne d'aller en forêt en zone touchée par les tiques si cela n'est pas nécessaire, mais cette mesure serait un peu excessive quand on sait qu'*Ixodes ricinus* est distribué sur la quasi-totalité des zones boisées françaises… La prévention peut se faire de manière efficace par quelques gestes et techniques simples.

Le fait d'être informé permet de pouvoir éviter les fortes zones endémiques et de connaître les habitudes de la tique. Ainsi selon la saison et les conditions météorologiques de l'année, on peut déjà savoir si on risque d'être exposé aux tiques dans un pic de leur activité ou non. De plus, les tiques ne sautent pas et ne tombent pas des arbres ! En cas de sortie en forêt ou en lisière de forêt, le simple fait de marcher au milieu d'un chemin balisé dégagé en évitant le contact avec des broussailles ou la traversée d'herbes hautes permet de limiter les risques. **Les conseils suivants sont *à maxima*, ils doivent bien sur être adaptés selon les risques de morsure et de transmission de maladies** [130] [131]

1) Habillement

Ce sont les principales précautions à prendre. Il est recommandé de porter des vêtements couvrants, de préférence un pantalon et une veste ou une chemise à manches longues. Les chaussettes devraient couvrir le bas du pantalon et dans le cas des travailleurs forestiers, les manches devraient être rentrées dans les gants. Ces conseils permettent la prévention la plus efficace mais pas facile de suivre ces recommandations en partant en randonnée en plein été… Il faut au moins faire passer le message de porter des chaussures fermées (ce qui sera utile aussi pour préserver les chevilles…) et des chaussettes hautes. Les travailleurs devront être sensibilisés à l'intérêt préventif du pantalon, qui n'est pas toujours mis dans les chaussures ou chaussettes [103].

Une controverse a lieu sur la couleur de l'habillement. En effet, des habits clairs sont très largement recommandés car ils permettent une détection rapide des tiques qui pourraient être en train d'évoluer dessus; mais certains auteurs pensent que les habits sombres permettent une moins bonne détection par la tique de l'homme comme hôte potentiel [131], avec bien sur l'impossibilité de voir une tique se déplacer sur soi dans ce cas. D'une manière générale, c'est aux habits clairs que doit se porter le choix, d'autant plus s'ils sont couvrants et qu'on pense à vérifier de temps en temps l'absence de tiques se déplaçant [5] [21].

2) Usage de répulsifs

Dans le cas où il y a un risque d'exposition à une morsure de tique, on peut utiliser des répulsifs [132] [134]. Ceux-ci agiraient par perturbation des organes sensoriels de la tique. En général, ce sont les mêmes répulsifs que ceux utilisés contre les moustiques, mais il faut rester prudent : peu d'études ont été effectuées sur leur efficacité réelle et leur utilisation résulte du principe que les mécanismes de repérage d'un hôte des moustiques et des tiques sont semblables.

Les répulsifs naturels (citronnelle et diverses huiles essentielles) ont un effet limité ou inconnu sur les tiques, et qui est surtout transitoire. Leur usage doit donc être déconseillé, et on utilisera des répulsifs de synthèse. Les principaux répulsifs utilisés [135] sont classiques :

- Le DEET est le répulsif de référence contre les tiques, car c'est celui qui a été le plus étudié. Il est efficace 4 à 5 heures, mais à des concentrations de préférence supérieure à 30%; des concentrations inférieures protégeant moins bien dans la durée. Il peut être utilisé à partir de 30 mois, mais les concentrations recommandées chez l'enfant ne doivent pas dépasser les 35%, essentiellement à cause d'un passage transcutané et d'un risque de convulsions en cas d'usage abusif (ce qui le contre-indique aussi en cas d'antécédents convulsifs). Un passage placentaire l'a longtemps contre-indiqué chez la femme enceinte, mais l'absence totale de teratogénicité autorise maintenant son utilisation (source : CRAT). Il a un inconvénient, c'est d'être un solvant des plastiques: attention donc aux montres, lunettes et autres objets en contact avec la peau!

- L'IR35/35 est moins étudié et utilisé. Il assurerait une protection de 4 heures. Il est contre-indiqué chez le nourrisson de moins de 30 mois, et peut être utilisé chez la femme enceinte. Une concentration d'au moins 20% est nécessaire.
- La Picaridine (=KBR 3023/Bayrepel®) est déconseillée avant 12 ans. Elle est mal étudiée face aux tiques, a un profil de tolérance mal connu et doit donc être de préférence rejetée.

Quelque soit le répulsif utilisé, il faut l'appliquer au niveau des membres inférieurs en priorité s'ils sont découverts, et ne pas oublier de renouveler l'application plusieurs fois par jour comme dans la lutte contre les moustiques. Un maximum de 2 applications chez l'enfant de moins de 12 ans et de 3 applications chez l'adulte par jour est recommandé [135].

On déconseille l'utilisation des répulsifs chez les enfants de moins de 30 mois, sauf dans certaines conditions d'exposition à des maladies vectorielles (paludisme…). Dans le cas des tiques, il ne faut donc pas traiter les nourrissons, qui ont un risque d'exposition limité tant qu'ils ne marchent pas. En zone endémique, il faudra donc particulièrement surveiller l'absence de tiques à leurs parages ou de préférence ne pas les exposer.

Des répulsifs à appliquer sur les vêtements existent également. En général, c'est une molécule de la famille des pyréthrines, la perméthrine étant celle qui est largement le plus utilisé. Cette molécule est avant tout un insecticide qui va tuer la tique par contact même si c'est également un répellent. Bien qu'ayant une toxicité limitée, il faut éviter de l'utiliser sur la peau. On l'applique par pulvérisation d'un spray (concentration à 0,5% en général) sur des vêtements, de préférence les chaussettes ou le pantalon. En général, une rémanence du produit permet une protection pendant au moins 2 semaines sans autre application. Attention tout de même à la pulvériser dans un espace aéré car ce produit peut être mortel pour les chats et les organismes aquatiques.

Des vêtements imprégnés de manière "permanente" par des répulsifs (perméthrine en général) sont utilisés, notamment dans les armées. Une société alsacienne a également commercialisé des chaussettes "Para-tiques®" imprégnées.

3) Inspection corporelle

Une mesure essentielle de la prévention individuelle est l'inspection cutanée après s'être exposé à des morsures de tiques. Cette inspection doit être faite le plus tôt possible pour éviter que les tiques ne se soient déjà fixées et pour faire un retrait le plus précoce possible en cas de détection d'une piqûre. On recommande de faire une inspection sommaire plusieurs fois par jour chez les enfants s'ils restent la journée en forêt. Pour les adultes, l'inspection se fait une fois par jour, de préférence en même temps qu'une douche qui permettra d'éliminer les tiques non fixées [5] [130].

Cette inspection doit vérifier les sites de fixation préférentiels de la tique (Cf. Fig.26). Pour *Ixodes ricinus*, on vérifiera les chevilles, le creux poplité, les plis de l'aine et la région génitale, le tour de la taille, les aisselles et la nuque principalement. L'inspection du dos peut requérir une deuxième personne. Chez l'enfant, il faudra vérifier les mêmes localisations mais surtout la nuque et le cuir chevelu. Cette inspection doit être minutieuse, puisque les nymphes sont difficilement visibles à l'œil nu.

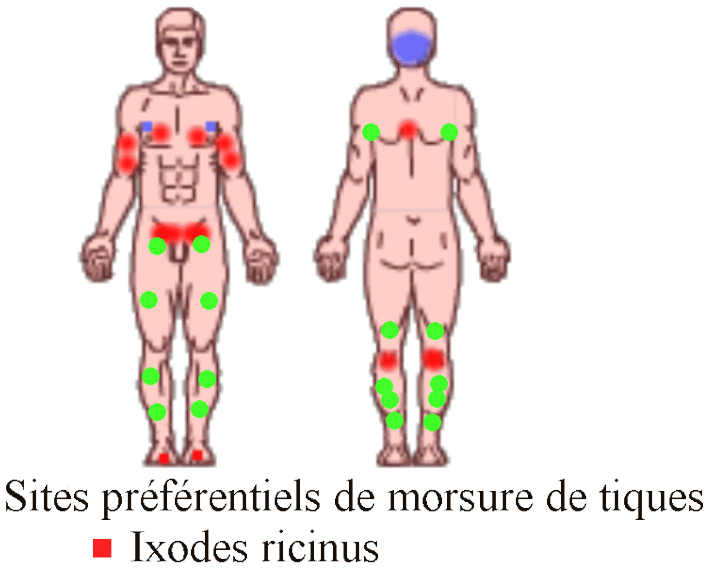


Figure 26 : Lieu de piqûre préférentiel d'*Ixodes ricinus* [5].

La prudence extrême voudrait qu'on mette les vêtements au lavage en rentrant de forêt, une température de lavage de 60°C tuant les tiques (à 30°C, elles peuvent survivre à un passage dans la machine à laver). Cette mesure est rarement appliquée, mais une vérification rapide d'absence de tiques sur les vêtements peut être utile pour ne pas les ramener dans le domicile.

4) Aménagement de l'habitat

Dans le cas de domiciles à proximité d'une forêt infestée, on peut se prémunir d'une invasion par les tiques dans son jardin par quelques mesures [130]:

-décourager les animaux de venir, en évitant de nourrir les oiseaux ou les rongeurs, et en installant une barrière contre le passage des cervidés

-entretenir son jardin avec une pelouse tondue courte et le ramassage des brindilles et des feuilles mortes

-aménager son jardin/sa cour de telles façons que les endroits sensibles (terrasse, jeux pour les enfants) soient protégés de la forêt par une allée sans végétation d'environ un mètre de large.

Enfin, en cas de présence d'animaux domestiques, il faudra surveiller l'absence de tiques et faire un traitement préventif. Les tiques ont peu de chances de survivre dans une maison, car l'hygrométrie est trop basse pour elles, cependant dans le cas de niches de chien à l'extérieur du domicile, un animal non traité pourra ramener une population de tiques à proximité de la maison.

II) Prévention secondaire des morsures de tiques

Dans le cadre des tiques, la prévention secondaire est la conduite à tenir en cas de morsures. Cette prévention suit avant tout deux axes, le retrait de la tique et la surveillance du lieu de morsure.

A) Retrait de la tique

Nous l'avons assez évoqué tout au long de ce travail, le retrait doit être le plus précoce possible pour éviter la transmission de germes infectieux, la transmission de la MET pouvant être très rapide mais dépendant d'une charge infectieuse, et le risque de transmission de la maladie de Lyme étant fortement réduit pour une durée de fixation inférieure à 24 heures.

Contrairement à ce qui a été dit jusqu'au milieu des années 1990, on sait maintenant qu'il faut éviter d'appliquer tout produit sur la tique avant son retrait. Ainsi, on utilisait autrefois souvent de l'alcool, de l'éther, du chloroforme, de l'huile, de la vaseline, etc. pour "endormir" ou tuer la tique et faciliter son retrait. On s'est aperçu que ces produits, bien avant de tuer la tique, entrainaient un stress chez elle qui provoquait un relargage massif de salive et donc augmentait le risque de contaminations [131] [132] [134] [135].

Classiquement, le retrait se fera à l'aide d'une pince à épiler désinfectée. Il faut saisir la tique au plus près des pièces buccales et faire un mouvement franc de traction. Après retrait, on vérifie à l'œil nu l'absence de résidus noirs dans la peau, qui correspondraient aux pièces buccales restées dans la peau ("la tête"). En effet, le mouvement de traction retourne les dents qui sont sur le rostre et on risque de couper la tique en deux à ce niveau lors de la traction. Si les pièces buccales restent dans la peau, il n'y a de transmission de maladies possible car les glandes salivaires ont été enlevées, mais il y a un risque de réaction inflammatoire locale assez forte avec un œdème douloureux. Dans ce cas, il est préférable de consulter immédiatement un médecin pour effectuer un retrait à l'aide d'outils adaptés [5] [21] [130].

Le retrait de la tique par traction risquant de laisser les pièces buccales dans la peau, et la compression du corps de la tique par la pince à épiler risquant de la faire "régurgiter", une méthode alternative de retrait existe par l'usage d'un crochet "Tire-Tique". Initialement prévus dans un usage vétérinaire, ces instruments se sont révélés tellement pratiques qu'ils sont maintenant conseillés dans le retrait des tiques chez l'homme. Il en existe deux en France : le Tire-Tic® de chez Clément-Thékan et le Tick-Twister® de chez Otom.

Ils présentent deux avantages sur les pinces classiques : ils permettent de saisir la tique par en dessous grâce à leur forme biseautée, sans comprimer l'abdomen de la tique, et le retrait se fait par rotation en dévissant la tique, avec un risque grandement minoré de laisser les pièces buccales (Fig. 27).

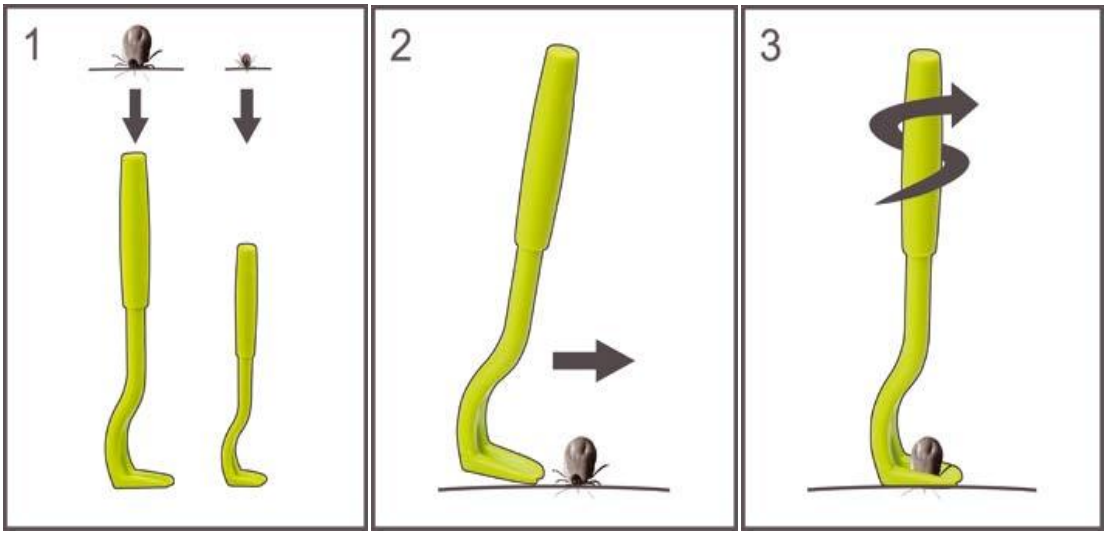


Figure 27 Mode d'emploi d'un tire-tique [136]

1) Choisir le crochet adapté à la taille de la tique parmi les deux proposés.
2) Engager la tique sur le coté jusqu'à ce que les pièces buccales soient maintenues.
3) Soulever très légèrement le crochet et décrocher la tique par rotation, de préférence dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

D'autres ustensiles de retrait de tiques existent, surtout à l'étranger. Leur fonctionnement suit un principe de traction ou de rotation, avec une efficacité semblable. Des recommandations [130] [131] [134], essentiellement américaines, conseillent d'éviter de secouer la tique ou justement de lui infliger un mouvement de rotation (surtout lent) qui risquerait de lui faire régurgiter de la salive. Dans la pratique, les tire-tiques permettent un retrait en quelques secondes, et ce mouvement de rotation rapide laisse peu de temps à la tique pour émettre de la salive. A défaut de tout appareil et de soins médicaux possibles rapidement (trek en forêt par exemple), un retrait par les ongles est conseillé plutôt que d'attendre. Ce retrait doit se faire par traction, avec une désinfection des mains si possible avant et après, et qui si la barrière cutanée n'est pas lésée. Ce retrait n'est pas aisé et il peut donc être utile de conseiller une pince à épiler (ou un tire-tique) dans la trousse à pharmacie des randonneurs.

Après avoir décroché la tique, il ne faut pas oublier de désinfecter localement avec un antiseptique classique.

Que faire de la tique retirée? La première fois qu'on retire une tique, cette question est loin d'être stupide. 25% des personnes la jetterait dans les toilettes ou dans le lavabo [5], ce qui est une mauvaise idée, la tique pouvant survivre en immersion totale. La mettre à la poubelle vivante, ou encore l'écraser entre ses doigts sont dans les pires réactions, avec un risque de contamination percutanée. De même l'écraser avec un objet est très difficile. Le plus simple est de la plonger dans un bain d'alcool à 90°C ou d'eau de javel. Une autre technique simple et efficace est de la "fixer" précautionneusement dans un Scotch® replié sur lui-même, elle va alors se dessécher et mourir rapidement, et elle peut être conservée pendant une période d'un mois environ. Ainsi, en cas de forte fièvre ou de suspicion d'érythème migrant, la présentation de la tique au clinicien permettra d'éliminer des diagnostics différentiels (en France, dans 9 cas sur 10 il s'agira d'*I. ricinus*, mais cela peut avoir un intérêt certain, notamment aux Etats-Unis).

B) Conduite à tenir après la piqûre

Après avoir retiré la tique, il faudra surveiller régulièrement le lieu de piqûre pour s'assurer de l'absence d'apparition d'un érythème migrant, et ce pendant environ un mois. En cas de doute, il faudra s'enquérir auprès d'un professionnel de santé sur l'intérêt d'une consultation, qui dans le cas d'un érythème migrant confirmé, entrainera la mise en place d'une antibiothérapie adaptée. La rapidité de mise en place du traitement permettra une guérison totale.

Après piqûre de tique, il faudra aussi surveiller l'apparition de syndromes pseudo-grippaux ou de fièvre, qui sont des symptômes communs à beaucoup de pathogènes transmis par les tiques, dont la MET. L'apparition d'une fièvre dans les 7 à 10 jours après une morsure de tique sans raison apparente devrait amener à consulter. A l'inverse, la prise en charge d'une fièvre dans le mois suivant une piqûre devra amener le patient à rappeler au clinicien qu'il s'est fait piquer.

Pour finir, une piqûre de tique devrait entrainer de la part de la victime une abstention de don de sang pendant quasiment un mois. En effet, beaucoup de germes peuvent se retrouver dans le sang après transmission par la tique, à des délais plus ou moins variables, et qui risquent d'être retransmis par transfusion sanguine. En France, aucune précaution n'est prise lors de l'entretien précédent le don ni dans le dépistage par la suite, sauf pour la fièvre Q, ce qui pourrait potentiellement amener à de complications [5].

III) Prévention de la MET

La méningo-encéphalite à tiques peut être prévenue par une vaccination efficace. Dès 1973, un vaccin purifié et inactivé fut développé en Autriche, où la MET était devenu un problème. Aujourd'hui, en Europe centrale, il existe deux vaccins principaux basés sur des souches du sous-type CEE: le FSME-IMMUN® (sous le nom commercial Ticovac® selon les pays) produit par Baxter, et l'Encepur® produit par Novartis. Deux vaccins russes, basés sur des souches du sous-type RSSE existent également. Dans tous les cas, la vaccination se fait grâce à un virus inactivé et entraine une protection contre tous les sous-types du virus.

Enfin, la vaccination doit toujours être accompagnée des mesures de protection contre les tiques, car elle ne protège que contre la MET et pas contre les autres pathogènes transmis !

A) Politique vaccinale des pays étrangers

Le principal pays ayant développé une politique vaccinale face à la MET est l'Autriche, où une vaste campagne de vaccination remboursée a débuté dès 1980. Grâce à la vaccination de près de 88% de la population et jusqu'à 95% dans les zones à risque, l'incidence de la maladie a pu être divisée par 10 dans ce pays malgré la confirmation que les foyers de tiques infectées sont toujours aussi présents. Cette vaccination massive a permis de gérer l'émergence de cette maladie qui était dans cette région un vrai problème de santé publique [78] [100].

En Allemagne, les assurances de santé prennent en charge les personnes à risque d'exposition, soit par leur travail, soit parce qu'elles habitent dans des régions reconnues à risque. Grâce à des campagnes d'information, la vaccination se développe dans les Länder les plus touchés, qui sont Baden-Württemberg et Bayern, au sud de l'Allemagne. Dans ces régions, environ 25% de la population était vaccinée en 2007, avec des cantons où ce taux montait à près de 50% de la population. Ces taux de vaccination sont en augmentation [85].

En Suisse, la vaccination est recommandée à "*toutes les personnes et enfants de plus de 6 ans qui habitent ou qui séjournent plus de 14 jours par an dans une zone d'endémie*", les zones endémiques couvrant tout le Nord du pays. Cette vaccination est prise en charge. Cependant, le taux de vaccination reste encore assez faible, avec une moyenne nationale de 13% en 2006, et jusque 20-25% dans certains cantons [113] [131].

En Finlande, la vaccination est recommandée et prise en charge dans certaines régions du pays. En Hongrie et en Slovénie, un programme de vaccination est en place pour les personnes exposées professionnellement ou à risque. En Russie, la vaccination est fortement recommandée mais non remboursée au niveau national; cependant certaines provinces la prendraient en charge. Enfin, en Lettonie, suite à la forte incidence de la MET dans ce pays, une campagne de vaccination scolaire a été démarrée en 2007 [131].

Les autres pays d'Europe et le Canada émettent des recommandations vaccinales aux voyageurs qui se rendent dans des régions boisées en Europe centrale ou en Autriche, en général accompagnées d'informations sur la MET et les zones géographiques endémiques.

B) La vaccination en France

1) Recommandations vaccinales

En France, la dernière version du guide des vaccinations de 2008 de l'INPES rappelle que le vaccin contre l'encéphalite à tiques n'est pas recommandé en France depuis la dernière estimation de 2004 [137] [138]:

" Le Comité technique des vaccinations, dans sa séance du 29 janvier 2004, a estimé, au vu des données présentées par l'Institut de veille sanitaire et par le Centre national de référence, qu'il n'y avait pas d'indication de recommandation officielle du vaccin contre l'encéphalite à tiques pour certaines zones françaises. L'indication de ce vaccin devra être posée au cas par cas. La vaccination peut être justifiée chez les personnes à risque dans les zones d'endémie : agriculteurs, bûcherons, forestiers, gardes-chasse, campeurs, chasseurs, randonneurs, en posant l'indication au cas par cas."

Les recommandations sanitaires aux voyageurs du BEH 2011 indique quant à lui que la vaccination contre l'encéphalite à tiques est "*recommandée pour tous les voyageurs séjournant en zone rurale ou forestière d'endémie (Europe centrale, orientale et septentrionale*, nord de l'Asie centrale, nord de la Chine, nord du Japon) du printemps à l'automne*", cependant cette recommandation renvoie via ses sources à une carte externe au BEH qui place l'Alsace ainsi que certaines parties de la Lorraine comme zones endémiques à risque de MET dans sa dernière version (Annexe 2) [135] [139].

Il n'y a pas d'études sur la couverture vaccinale en France, ou principalement en Alsace, ni dans les milieux professionnels touchés. Dans l'étude de la MSA [103] réalisée en 2003 dans le grand Est, 31 des 3000 professionnels de la forêt étudiés ont été exclus à cause d'une vaccination contre la TBE ou la fièvre jaune, ce qui nous permet de conclure à une proportion de moins de 1% chez ces personnes à fort risque. Cependant, le vaccin n'a été disponible en pharmacie de ville qu'à partir de 2006, ce qui biaise ces résultats.

Le vaccin n'étant pas recommandé en France, il n'est pas remboursé par la sécurité sociale et reste à la charge de l'acquéreur (prix: 3 x 40-50€).

En conclusion, d'une manière générale, il est certain que la MET ne nécessite pas de plans vaccinaux à l'échelle nationale. C'est à chacun, "au cas par cas" d'estimer ses risques s'il habite à proximité d'une forêt qu'il sait infestée de tiques ou s'il pratique des activités professionnelles ou de loisirs à risque. Dans ce sens, les professionnels de la forêt sont de plus en plus informés de la maladie et de l'existence d'un vaccin, surtout en Alsace. En revanche, un voyage dans une zone rurale ou dans un but de randonnées en Europe centrale (notamment en Autriche), dans les pays baltes ou en Russie (où la maladie est plus sévère) doit amener à considérer la vaccination comme fortement recommandée. La vaccination n'est nulle part obligatoire, mais il faut faire prendre conscience aux vacanciers des risques qu'ils encourent, et ce bien avant le départ pour permettre un schéma de vaccination.

2) Vaccins disponibles en France

Deux vaccins sont disponibles en France, d'efficacité et de tolérance semblables. Ils sont tous les deux produits sur des cultures cellulaires de fibroblastes embryonnaires de poulet (ou cellules CSF) à partir d'une souche du sous type européen du TBEV qui est ensuite inactivée. Ils ont tous les deux l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant. Les spécialités commerciales sont [5] [112] [135] [137]:

- Le Ticovac®. Il existe un modèle Adultes (0,5 mL/2,4 µg d'antigène viral) et un modèle Enfant de 1 an jusque 16 ans (0,25 mL/1,2 µg d'antigène viral). Il est élaboré à partir de la souche Neudoerfl (W-TBEV) du virus. Il est disponible en France en officine depuis 2006.

- L'Encepur®. Seul le modèle adulte (0,5 mL/1,5µg) est commercialisé en France, pouvant être administré à partir de l'âge de 12 ans. Il provient de la souche inactivée Karlsruhe K23 (W-TBEV). Il est disponible en France en officine depuis 2009.

La seule différence notoire entre les vaccins se situe dans leurs excipients, le premier utilisant l'albumine humaine comme stabilisateur, et le deuxième utilisant le saccharose, ce qui change peu le profil de tolérance.

Les vaccins appartiennent à la liste I et une ordonnance sera donc nécessaire pour se les voir délivrer en pharmacie.

Ils s'utilisent par voie intramusculaire après remise en suspension de la solution. Le schéma de vaccination comprend trois injections : M0, entre M1 et M3, puis entre M5 et M12. Pour une protection optimale au printemps ou à l'été suivant (période maximale d'activité des tiques et de contacts avec la forêt), la vaccination doit donc commencer à l'automne. L'efficacité est de plus de 95%.

Dans le cadre de "vaccinations de dernière minute", surtout pour des voyages non prévus à l'avance, un schéma vaccinal accéléré peut avoir lieu, avec deux injections à J0 et à J14 pour le Ticovac® (puis une nouvelle injection à 9-12 mois) ou à trois injections à J0, J7 et J21 pour l'Encepur®. Cette vaccination entraine un général la production d'un taux d'anticorps protecteurs suffisants à 5-6 semaines dans 80 à 90% des cas. La reconnaissance du schéma vaccinal accéléré dans l'AMM de l'Encepur® et la possibilité de faire 3 injections devrait faire pencher la balance en sa faveur pour ces vaccinations tardives [140].

Il y a nécessité de faire un rappel, recommandé tous les 5 ans ou tous les 3 ans chez les personnes âgées de plus de 60 ans, s'il y a encore un risque d'exposition. A noter qu'en Suisse, ce rappel a lieu tous les 10 ans, partant du principe d'un taux d'anticorps suffisants et d'un contact avec la maladie qui fait office de rappel dans les milieux endémiques [113] [137].

La tolérance est assez bonne, avec des effets indésirables peu nombreux et/ou modérés. Le Ticovac® serait peut-être un peu mieux toléré à la première injection [141]. La première injection est toujours celle qui entraine le plus de réactions, qui sont essentiellement locales. On observe ainsi les effets indésirables suivants :

-Très fréquents : douleurs au point d'injection, fièvre chez les jeunes enfants

-Fréquents : céphalées, nausées, sensation de malaise,

-Peu fréquents : lymphadénopathies, fièvre chez les adultes

-Autres : rarement des myalgies, quelques cas de troubles passagers de la vision avec Ticovac, et très exceptionnellement des cas d'encéphalites post-vaccinales ont pu être rapportés

Une réaction fébrile à la première injection est plus marquée chez les enfants, dont la proportion et l'intensité augmente avec leur jeunesse (près de 36% chez les 1-2 ans, 5,6% chez les 7-12 ans), pouvant être accompagnée de vomissements chez les plus jeunes. L'intensité de cette réaction a été diminuée par le développement et l'utilisation de la forme enfant du Ticovac® (avec la disparition de fièvres au-delà de 39°C dans la très grande majorité des cas).

Il y a peu de contre-indications à la vaccination et elles sont principalement dues au mode de fabrication. Le vaccin est ainsi contre-indiqué chez les personnes allergiques aux protéines d'œuf ou de poulet, ainsi que dans le cas d'allergies au formaldéhyde, à la gentamycine, à la protamine ou à la néomycine, utilisés lors des phases d'inactivation du virus. Un syndrome infectieux ou une fièvre doivent faire différer la vaccination. La vaccination est contre-indiquée chez l'enfant de moins de un an.

IV) Conseils à l'officine

Le pharmacien et son équipe, professionnels de santé, jouent un rôle prépondérant dans l'information des personnes à risques et dans la prévention et la prise en charge des morsures de tiques, en particulier dans les zones endémiques. Cependant les tiques sont répandues sur tout le territoire français dès qu'il y a une forêt, des feuilles mortes, des haies ou des broussailles; elles seront bien plus nombreuses dans le cas de grandes forêts mais comme nous l'avons vu, on peut les retrouver dans des parcs urbains : donc tous les pharmaciens peuvent être potentiellement confrontés à ce problème.

A) Conseils officinaux

Dans sa pratique officinale quotidienne, le pharmacien ou son équipe jouent un rôle important dans la transmission d'information et dans l'éducation des patients surtout en zone rurale et en zone endémique. Il est un interlocuteur privilégié pour le client, et il peut donc faire passer des messages de prévention individuelle essentiels que nous avons vu précédemment. Il faut pour cela aussi comprendre la terminologie des patients : une tique sera parfois appelée un "pou de bois", ou un "plomb".

Il permet aussi de faire le tri dans les idées reçues des patients : non les tiques n' "attaquent" pas, ne se laissent pas tomber des arbres en volant ou ne sautent pas, elles attendent juste le passage d'un hôte sur une herbe haute pour s'y accrocher. De même, certains patients croient que si la "tête" (les pièces buccales en fait) reste dans la peau, la tique risque de "repousser". En revanche, il est vrai que certaines peaux, probablement dû à leur flore saprophyte et à l' "odeur" qu'elles émettent, attirent plus les tiques que d'autres, comme c'est le cas pour les moustiques [1].

Le pharmacien permet de prévenir les personnes présentant un risque, ou allant le présenter, notamment celles qui projettent de partir en voyage dans une zone à risque de MET. Il peut alors les informer de l'existence d'un vaccin et de ses modalités. Il doit présenter et conseiller les différents répulsifs existants en cas de demande d'un client. De par ses conseils, il doit sensibiliser aux maladies transmises par les tiques et à leur détection (érythème migrant par exemple).

Par le biais de documentations en libre service ou par sa vitrine, il peut faire passer des messages de prévention.

D'une manière générale, comme il le fait dans tous les domaines, le pharmacien doit s'adapter pour faire passer des messages de prévention en fonction de la réceptivité et des connaissances de la personne en face de lui, ainsi que de l'intérêt qu'aura cette prévention pour cette personne.

B) Prise en charge secondaire des patients à l'officine

Le pharmacien peut être amené à reconnaître un érythème migrant chez un patient qui décrit une rougeur après une morsure de tique ou une balade en milieu boisé, en la distinguant d'une simple réaction inflammatoire ou d'une réaction allergique.

Il se basera pour cela sur un interrogatoire du patient et l'examen de la rougeur qui doit être circulaire, avec éventuellement une trace de piqûre en son centre et l'absence de prurit. Dans le cas où il suspecte un ECM, il faut qu'il amène le patient à consulter.

De même, lors de la mise en place d'une antibiothérapie après suspicion d'une transmission d'une borréliose de Lyme par exemple, il est primordial d'expliquer l'importance du traitement pour obtenir la meilleure observance possible. En effet, des traitements antibiotiques prolongés sur 14, voire 21 jours paraissent inhabituels et longs pour les patients, d'autant plus qu'ils ne se sentent pas malades.

En zone où les tiques pullulent, il arrive que des personnes piquées par des tiques et qui ne savent pas comment prendre en charge cette situation se présentent à la pharmacie. Il est alors préférable de faire un retrait immédiat de la tique à l'aide d'un tire-tique (ou d'une pince à épiler) et en suivant les conseils que nous avons déjà évoqués, mais cette opération se situe aux limites des possibilités d'intervention de premier secours des pharmaciens. Dans le cas ou le retrait s'annonce compliqué ou impossible (petite nymphe mal localisée), ou si les pièces buccales restent dans la peau, il doit orienter vers une prise en charge par un médecin.

C) Conseils vétérinaires

Très souvent, les clients viendront en pharmacie à cause des tiques, pour leurs animaux et non pas pour eux. Les chats et les chiens vivant en semi-liberté autour de la maison vont pouvoir être victimes des tiques très facilement. En dehors d'être désagréables, les tiques pourront entrainer différentes pathologies chez les animaux: certaines directes (lésions de morsure, anémie soustractive chez les petits animaux ou les polyinfestés, paralysie ascendante à tique, etc.) et d'autres indirectes (la piroplasmose que nous avons évoquée est la plus dangereuse avec une mortalité très élevée chez les chiens, mais d'autres maladies sont possibles: maladie de Lyme chez le chien, haemobartonellose chez le chat, etc.) [136].

Comme nous l'avons vu, le risque de transmission d'une tique d'un animal à l'homme à l'intérieur d'une maison reste faible. La tique à besoin d'humidité pour survivre et elle ne résiste pas longtemps dans un habitat sec; en revanche, l'animal risque de contaminer les abords de la maison.

En prévention, on utilisera des répulsifs en solution ("spot-on", sprays…) ou imprégnés sur des colliers :

-les solutions sont faciles à utiliser, mais avec une précaution: la majorité d'entre elles contiennent de la perméthrine comme principe actif, potentiellement mortel chez les chats (il faut même séparer les animaux la première journée si présence d'un chat et d'un chien traité). Les solutions à base de fipronil peuvent en revanche être utilisées chez les chiens et les chats. Leur durée d'action est d'environ 4-6 semaines

-les colliers utiliseront par exemple de la tétrachlorvinphos, chez le chat comme chez le chien. Leur durée d'action est en général plus longue, souvent de trois mois. L'efficacité est comparable aux solutions, sauf peut-être chez les grands chiens qui ne dorment pas repliés sur eux-mêmes, ce qui limite la diffusion du produit sur l'arrière de l'animal.

Ces produits protègent généralement contre les puces également. Il faut faire comprendre aux clients que ces produits repoussent les tiques mais que cela n'empêche pas une fixation occasionnelle de quelques tiques si l'animal est au contact de grandes populations de tiques.

Pour retirer les tiques, on applique les mêmes conseils que chez l'homme. On utilise généralement un "tire-tique" toujours de la même manière que chez l'homme. Il existe également des "feutres" à tiques (par exemple Cypertic®), qui délivrent une dose locale d'insecticide chez la tique. La tique va alors mourir et tomber d'elle-même. Ces feutres sont plus pratiques d'usage pour le propriétaire, surtout dans le cas d'animaux polyinfestés. Cependant, après ce que nous avons vu précédemment, mieux vaut rester prudent face à ces produits qui laissent le temps à la tique d'excréter sa salive avant de mourir, et il vaudrait peut-être mieux les conseiller seulement en deuxième intention.

Conclusion

Nous avons d'abord étudié au cours de ce travail l'importance des tiques dans la vectorisation de la MET, mais également dans la diffusion d'autres pathogènes parfois encore inconnus. Rappelons que 50% des fièvres qui suivent une morsure de tique sont encore d'origine inexpliquée, ce qui prouve les lacunes de nos connaissances dans ce domaine. Nous avons également vu l'expansion des tiques, toujours vers de nouvelles aires géographiques et toujours plus haut en altitude, ce que le réchauffement climatique aidera certainement dans les années à venir.

Enfin, nous avons pu voir les rapports qui existent entre la tique, le virus et l'homme, notamment au moment de la transmission du pathogène et le rôle capital de la salive de la tique. Salive, qui comme nous l'avons vu, est un point essentiel de perspectives d'avenir, soit dans le développement de nouvelles molécules pharmacologiques, soit dans la mise au point d'un vaccin universel anti-tiques qui permettrait de se protéger contre les germes transmis. Mais nous n'en sommes pas encore là, et après les facultés adaptatives que nous avons décrites chez ces acariens, ne croyons pas trop vite qu'ils se laisseront dompter facilement.

Nous avons ensuite présenté l'état des connaissances bibliographiques sur la MET proprement dite, en détaillant tout particulièrement son épidémiologie. Nous avons vu que le nombre de cas était stable ces dernières années, en partie grâce à la politique de vaccination mise en place par de nombreux pays ainsi que par l'information des populations. Sa distribution géographique en revanche, continue de s'étendre, et on gardera surtout en mémoire l'apparition d'un cas non-importé à Bordeaux. Nous avons fait le constat que bien qu'il n'y ait même pas une dizaine de cas déclarés par an en France, la séroprévalence dans l'Est de la France était comparable à celles de la Suisse et de l'Allemagne. Nous avons vu que les encéphalites n'obtiennent de diagnostic étiologique que dans la moitié des cas, et que la MET peut être sous-diagnostiquée en France. Enfin, nous avons décrit que la parenté du virus avec celui de la fièvre jaune et de la dengue notamment entrainait des recherches pour découvrir un antiviral efficace contre tous les *Flavivirus*.

Dans une dernière partie, nous avons évoqué les mesures de prévention et le rôle du pharmacien d'officine. L'information et le conseil des personnes à risque est la principale idée à retenir, ainsi que le conseil d'un vaccin pour les personnes qui souhaiteraient aller faire des randonnées en Europe centrale, en Russie ou dans les pays baltes. D'une manière générale, la connaissance de la MET a grandement augmentée dans la population alsacienne déjà sensibilisée à la maladie de Lyme mais elle reste trop peu évoquée en Lorraine. Le pharmacien possède une place incontournable dans la transmission de ces messages de prévention et doit donc s'impliquer, quand c'est nécessaire, pour les transmettre à ses patients.

Pour finir, ce travail a permis de donner les clés pour répondre à deux questions principales sous-jacentes :

-Est-ce que la MET est une maladie à risque d'émergence en France?

Question à laquelle nous répondrons OUI, car bien que l'incidence annuelle soit stable depuis les années 1990, les études de prévalence dans le grand Est montre des contacts nombreux avec la maladie. De plus, les études montrent des augmentations de présence du virus chez les tiques dans les foyers endémiques allemands et suisses. De même, l'augmentation des populations de tiques et de cervidés associées à une volonté de retour à la nature des populations, ainsi que des facteurs socio-économiques où on préfère aller se promener en forêt que d'effectuer des activités coûteuses (facteur de risque qui a été très bien retrouvé dans des études baltes par exemple) risquent d'entrainer une augmentation de la maladie à l'avenir.

-Est-ce que la MET est une maladie à craindre?

Nous avons vu que bien qu'une très large majorité des cas soient asymptomatiques ou s'arrêtent à un syndrome grippal, la maladie peut également être mortelle ensuite dans 1 à 2% des cas, ou entrainer de lourdes séquelles. La maladie ne doit pas être la source de peur, mais une prévention efficace doit être mise en place. Enfin, la maladie doit être surveillée car les virus à ARN peuvent muter très facilement, ce qui peut avoir des conséquences dramatiques, dans le cas d'apparition de symptomatologies hémorragiques, comme celle que nous avons décrite en Russie par exemple.

Il ne faut pas pour autant que ces informations nous empêchent de profiter de nos belles forêts, mais toujours avec une prévention adaptée aux risques de rencontrer des tiques.

Références

Bibliographie

1 GERN L. *Colloque sur les maladies transmises par les tiques, à Strasbourg le 28 avril 2008*. Compte rendu disponible en ligne à l'adresse suivante : <http://alsace.sante.gouv.fr/drass/sante/manifestations/tique/colloquetique.htm> (Page consultée en 10/2011).

2 FAUNA EUROPAEA. *Arbre taxonomique des espèces animales européennes.* Disponible sur <www. faunaeur.org> (Page consultée en 10/2011).

3 MOULINIER C. *Parasitologie et mycologie médicale, éléments de morphologie et de biologie*. Editions médicales internationales, Europe Media Duplication, Lassay-les-Chateaux, 2002, 796 p.

4 JONGEJAN F. *Recueil taxonomique de données sur les tiques connues dans le monde.* Disponible sur <www.icttd.nl> (Page consultée en 10/2011).

5 GEORGES J.-C. *Données sur les maladies dues aux tiques.* Disponible sur : <www.maladies-a-tiques.com> (Page consultée en 10/2011).

6 FACULTE DE PHARMACIE DE NANCY. *Site de parasitologie*. Disponible sur : <www.parasitologie.uhp-nancy.fr> (Page consultée en 09/2011).

7 SOLLFORS S. *Photographies d'arachnides et acariens.* Disponible sur : <www.eurospiders.com> (Page consultée en 09/2011)

8 HALLER X. *La méningoencéphalite à tique, les cas alsaciens, le point en 1991.* Thèse de la faculté de médecine de Strasbourg, 1991, 124 p.

9 SCHUHMACHER H. *L'encéphalite à tiques d'Europe centrale.* Mémoire de la faculté de médecine de Nancy, 1997, 47 p.

10 BOYARD C. *Facteurs environnementaux de variation de l'abondance des tiques Ixodes ricinus dans des zones d'étude modèles en Auvergne*. Thèse de l'ecole doctorale des sciences de la vie et de la santé, Université d'Auvergne, 2007, 232 p.

11 GUETARD M. *Ixodes ricinus: Morphologie, biologie, élevage, données bibliographique.* Thèse de l'école vétérinaire de Toulouse, 2001, 188 p.

12 RAGEAU J. *Repartition géographique et role pathogène des tiques (acariens: Argasidae et Ixodidae) en France*. Wiadomosci parazytologiczne, 1972, 18, 707-720.

13 JAASKELAINEN A., SIRONEN T., MURUEVA G., SUBBOTINA N., ALEKSEEV A. N., CASTREN J., ALITALO I., VAHERI A., VAPALATHI O. *Tick-borne encephalitis virus in ticks in Finland, Russian Karelia and Buryatia.* Journal of General Virology, 2010, 91, 2706-2712.

14 RAOULT D. *Dictionnaire de maladies infectieuses: diagnostic, épidémiologie, répartition géographique, taxonomie, symptomatologie*. Elsevier Masson, Paris, 1998, 331-332.

15 ALEKSEEV A.N., JENSEN P.M., DUBININA H., SMIRNOVA L., MAKROUCHINA N, ZHARKOV S. *Peculiarities of behaviour of taiga (Ixodes persulcatus) and sheep (Ixodes ricinus) ticks (Acarina: Ixodidae) determined by different methods*. Folia Parasitologica, 2000, 47, 147-153.

16 LINDQUIST L. *Tick-borne encephalitis*. The Lancet, 2008, 9627, 1861-1871.

17 DON A. *Ticks and Disease*. Pergamon, London, 1961, 445 p.

18 CAPINERA J. *Encyclopedia of entomology*. Springer Edition, Berlin, 2008, 2, 3774-3801.

19 MULLEN G, MULLEN R.G., DURDEN L. *Medical and Veterinary Entomology*. Academic Press, London, 2009, 483-528

20 SONENSHINE D.E. *Biology of Ticks*. Oxford University Press, New York,, 1991, 447 p.

21 HUBER K. *Tiques et maladies transmises*. Document INRA, 2010, 104 p.

22 BINEAU S. *La tique dure Ixodes ricinus dans le marais breton-vendéen : étude de sa distribution spatio-temporelle et des facteurs influant sur sa présence.* Thèse de l'école vétérinaire de Nantes, 2009, 256 p.

23 BOUMAN E., ZEMEK R., DUSBÁBEK RADOMÍR SOCHA F. *Sexual behaviour of the sheep tick, Ixodes ricinus*. Proceedings of the 3rd International Conference on urban pests, 1999, 255-260.

24 FRANCE LYME. *Site internet de l'association France Lyme.* Disponible sur : <www.forumlyme.com/tiques> (Consulté en 09/2011).

25 GARDINER W.P., GETTINBY G. *A weather based prediction model for the life-cycle of the sheep tick, Ixodes ricinus.* Veterinary Parasitology, 1983, 13, 77-84.

26 PERRET J.-L., RAIS O., GERN L. *Influence of climate on the proportion of Ixodes ricinus Nymphs and Adults questing in a Tick population*. Journal of Medical Entomology, 2004, 41, 361-365

27 PEREZ C., RODHAIN F. *Biologie d'Ixodes ricinus L.1758. I., écologie, cycle évolutif.* Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 1977, 70, 187-201.

28 PERRET J.-L., GUERIN P., DIEHL P., VLIMANT M., GERN L. *Darkness induces mobility, and saturation deficit limits questing duration, in the tick Ixodes ricinus.* The Journal of Experimental Biology, 2003, 206, 1809-1815.

29 SCHORN S., PFISTER K., REULEN H., MAHLING M., SILAGH C. *Occurence of Babesia spp., Rickettsia spp., and Bartonella spp. in Ixodes ricinus in Bavarian public parks, Germany*. Parasites and Vectors, 2011, 4, 135.

30 DANIELOVA V., DANIEL M., SCHWARZOVA L., MATERNA J., RUDENKO N., GOLOVCHENKO M., HOLUBOVA J., GRUBHOFFER L., KILIAN P. *Integration of a Tick Borne Encephalitis Virus and Borrelia Burgdorferi sensu lato into Moutain Ecosystems, following a shift in the Altitudinal Limit of distribution of their vector, Ixodes ricinus*. Vector Borne and zoonotic diseases, 2010, 10, 223-230.

31 PEREZ-EID C. *Redistribution des maladies transmises par les tiques en zone temperée*. Annales Biologie Clinique, 2004, 62, 253-255.

32 KURTENBACH K., HANINCOVA K., TSAO J., MARGOS G., FISH D., OGDEN N. H. *Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis.* Nature Reviews Microbiology, 2006, 4, 660-669.

33 CASSIER P., BRUGEROLLE G., COMBES C. *Le parasitisme, un équilibre dynamique*. Masson, Paris, 1998, 366 p.

34 JENKINS D. W. *Pathogens, parasites and predators of medically important arthropods.* Bulletin de l'OMS, 1964, 30, 150 p.

35 KNIPLING E. F., STEELMAN C. D. *Feasibility of controlling Ixodes Scapularis Ticks (Acari: Ixodidae), the vector of Lyme Disease, by Parasitoid Augmentation*. Journal of Medical Entemology, 2000, 37, 645-652.

36 DAVIS AJ. *Bibliography of Ixodiphagini (Hymenoptera, Chalcidoidea, Encyrtidae), parasites of ticks (Acari, Ixodidae), with notes on their biology.* Tijdschrift voor Entomologie, 1986, 129, 181-190.

37 THALER J.O., DUVIC B., GIVAUDAN A., BOEMARE N. *Isolation and Entomotoxic Properties of the Xenorhabdus nematophilus F1 Lecithinase*. Applied and Environmental Microbiology, 1998, 64, 2367-2373.

38 KAAYA G.P., SAMISH M., HEDIMBI M., GINDIN G., GLAZER I. *Control of tick populations by spraying Metarhizium anisopliae conidia on cattle under field conditions.* Experimental and Applied Acarology, 2011, 55, 273-281.

39 LORIMIER Y. *Réponse immunitaire de souris à la salive de tiques Ixodes ricinus : influence des cellules dendritiques et Tγδ*. Thèse de doctorat de l'université de Neufchâtel, 2003, 11-13.

40 FRANCISCHETTI I., SA-NUNES A., MANS B., SANTOS I., RIBEIRO J. *The role of saliva in tick feeding*. Frontiers in Bioscience, 2010, 14, 2051-2088.

41 HOVIUS J., LEVI M., FIKRIG E. *Salivating for knowledge: potential pharmacological agents in tick saliva*. Plos medicine, 2008, 5, 202-207.

42 CHUDZINSKI-TAVASSI AM., DE-SA PL., SIMONS SM., MARIA DA., DESOUZA VENTURA J., BATISTA IF., FARIA F., DURAES E., REIS EM., DEMASI M. *A new tick Kunitz type inhibitor, Amblyomin-X, induces tumor cell death by modulating genes related to the cell cycle and targeting the ubiquitin proteasome system*. Toxicon, 2010, 56, 1145-1154.

43 SPARAGANO O. *Nouvelle approche dans la vaccination contre les maladies liées aux tiques: le vaccin contre les tiques utilisant des antigènes internes*. Epidémiologie et santé animale, 2002, 42, 95-98

44 KOPACEK. *Recherches en cours pour trouver un vaccin contre les tiques.* Disponible sur <http://www.paru.cas.cz/scripts/user.php?id_user=46> (Consulté en 09/2011)

45 LABUDA M., NUTTALL P.A., KOZUCH O., ELECKOVA E., WILLIAMS T., ZUFFOVA E., SABO A. *Non-viremic transmission of tick-borne encephalitis virus : a mechanism for arbovirus survival in nature.* Experentia, 1993, 49, 802-805.

46 PEREZ-EID C. *Les tiques. Identification, biologie, importance médicale et vétérinaire*. Lavoisier, Paris, 2007, 314 p.

47 GOLVAN Y. *Atlas de parasitologie, schémas explicatifs d'épidémiologie.* Le Léopard d'Or, Paris, 1990, p180-182, p272-287.

48 BRUNET J.L. *Les insectes et la santé.* John Libbey Eurotext, 2006, p41-46.

49 OGUZ E. *Maladie de Lyme: épidémiologie nationale et internationale, prévention actuelle et prospective*. Thèse de la faculté de Pharmacie de Nancy, 2008, 154p.

50 ORASCH C., ITIN P., FLUCKIGER U. *Borréliose de Lyme en Suisse*. Forum Medical Suisse, 2007, 850-855.

51 INVS. *La maladie de Lyme, données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace, mars 2001- février 2003*. 2005, 44 p.

52 CHAPUIS J.L., FERQUEL E., PATEY O., VOURC'H G., CORNET M. *Borréliose de Lyme : situation générale et conséquences de l'introduction en Ile-de-France d'un nouvel hôte, le tamia de Sibérie.* BEH du 14 septembre 2010, InVS, 6-8.

53 INSTITUT PASTEUR. *Informations sur la maladie de Lyme.* Disponible sur : <www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/maladie-de-lyme> (Consulté en 10/2011).

54 SNOF. *Renseignements sur la maladie de Lyme.* Disponible sur : <www.snof.org/maladies/lyme.html> (Consulté en 10/2011).

55 PETER O. *La borréliose de Lyme : de l'érythème migrant à l'arthrite de Lyme*. Revue Médicale Suisse, 2006, 57, 4 p.

56 MARASPIN V., CIMPERMAN J., LOTRIC-FURLAN S., LOGAR M., RUZIC-SABLJIC E., STRLE F. *Erythema migrans in solid organ transplant recipients*. Clinical Infectious Diseases, 2006, 42, 1751-1754.

57 INVS. *Surveillance de la maladie de Lyme, Réseau Limousin, Avril 2004-Mars 2006*. 14 p.

58 SPILF, Societé de pathologie infectieuse de langue francaise. *Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives*. 16ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, 13 décembre 2006, rapport disponible en ligne à <http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2006-lyme-long.pdf> (Consulté en 10/2011).

59 CAIRNS V., GODWIN J. *Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms*. International Journal of Epidemiology, 2005, 34, 1340-1345.

60 MALAWISTA S., DE BOIS FLEURY CHEVANCE A. *Clocking the lyme spirochète*. Plos One, 2008, 3, 1633.

61 HILDEBRANDT A., FRITZSCH J., FRANKE J., SACHSE S., DORN W., STRAUBE E. *Co-circulation of emerging tick borne pathogens in middle Germany*. Vectorborne and zoonotic diseases, 2011, 11, 533-537.

62 COTTE V., BONNET S., COTE M., VAYSSIER-TAUSSAT M. *Prevalence of five pathogenic agents in questing Ixodes ricinus ticks from western France*. Vectorborne and zoonotic diseases, 2010, 10, 723-730.

63 IFR48. *Institut fédératif de recherche de Marseille sur les maladies infectieuses*. Consultable sur <http://ifr48.timone.univ-mrs.fr> (Consulté en 10/2011).

64 GEORGE J.C. *De nouvelles maladies vectorielles à tiques en France? Emergence en Meuse de Rickettsia slovaca.* La revue du praticien-médecine générale, 2001, 15, 1387-1391.

65 CDC. *Informations sur la fièvre Q.* Disponible sur <www.cdc.gov/qfever/index.html> (Consulté en 10/2011)

66 MAURIN M., RAOULT D. *Q Fever*. Clinical Microbiology Reviews, 1999, 12, 518-553

67 FINGERLE V., GOODMAN J.L., JOHNSON R.C., KURTTI T.J., MUNDERLOH U.G., WILSKE B. *Human granulocytic ehrlichiosis in southern Germany: increased seroprevalence in high-risk groups.* Journal of Clinical Microbiology, 1997, 35, 3244-3247.

68 PEROLAT P., PHILIPPON A. *Cours de parasitologie.* Disponible sur <www.microbe-edu.org/etudiant/Borrelia.html> (Consulté en 10/2011).

69 MAILLES A., VAILLANT V. *La surveillance de la tularémie chez l'homme en France: description des cas déclarés en 2003 et 2004 et recommandations pour l'investigation des cas sporadiques et groupés.* Publication de l'InVS, 2005, 17p.

70 CAMICAS J.L. *Tiques et Arbovirus*. Cahier ORSTOM, série Entomologie médicale et Parasitologie, 1978, 16, 165-180.

71 GRARD G., MOUREAU G., CHARREL R.N., LEMASSON J.J., GONZALEZ J.P., GALLIAN P., GRITSUN T.S., HOLMES E.C., GOULD E.A., DE LAMBALLERIE X. *Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy*. Virology, 2007, 361, 80-92.

72 CNRS. *Informations sur la fièvre de kyasanur.* Disponoble sur <www.cnrs.fr/infoslabos/reglementation/docs-PDF/kyasanur.pdf> (Consulté en 10/2011).

73 OMS. *Publication sur la fièvre hémorragique de Crimée Congo*. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/fr> (Consulté en 10/2011).

74 INVS. *Rapport sur la fièvre hémorragique de Crimée-Congo.* Disponible sur <www.episouth.org/outputs/wp6/Episouth%20CCHF_01_10_2008_final.pdf> (Consulté en 10/2011)

75 PHILIPP C.S., CALLAWAY C., CHU M.C., HUI HUANG G., MONATH T.M., TRENT D., EVATT B. *Replication of colorado tick fever virus within human hematopoietic progenitor cells*. Journal of virology, 1993, 67, 2389-2395.

76 CDC. *Informations sur la babésiose.* Disponible sur <www.cdc.gov/parasites/babesiosis> (Consulté en 10/2011).

77 EUZEBY J. *Dictionnaire de parasitologie médicale et vétérinaire*. Lavoisier, Paris, 2004, 492p.

78 INTERNATIONAL SCIENTIFIC GROUP WORKING ON TBE. *Description de la méningo-encéphalite à tiques par un groupe de travail international (2007).* Disponible sur <www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Monograph_TBE.pdf> (Consulté en 10/2011).

79 SCHNEIDER H. *Über epidemische akute "Meningitis serosa"*. Wiener klinische Wochenschrift, 1931, 44, 350-352.

80 ZILBER L.A., XOLOVIEV V.D. Far Eastern tick-borne spring summer encephalities. American review of soviet medicine, 1946, (Special Suppl.), 80p.

81 RAMPAS J., GALLIA F. *Isolation of encephalitis virus from Ixodes ricinus ticks.* Casopis Lékaru Ceskych, 1949, 88, 1179-1180.

82 HANNOUN C., CHATELAIN J., KRAMS S., GUILLON J.C. *Isolement, en Alsace, du virus de l'encéphalite à tiques (Arbovirus, groupe B)*. Compte-rendu de l'académie des sciences, Paris, 1971, 272, 766-768.

83 WESTAWAY E.G., BRINTON M.A., GAIDAMOVITCH S.Y., HORZINEK M.C., IGARASHI A., KARIAINEN L. *Flaviviridae*. Intervirology, 1985, 24, 183-192.

84 NCBI. *Arbre taxonomique des virus.* Disponible sur <www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree> (Consulté en 10/2011).

85 KIMMIG P., d'après HEINZ. *Epidémiologie de la méningo-encéphalite à tiques en Baden Wurtemberg et en Allemagne*. Colloque sur les maladies transmises par les tiques. (Strasbourg le 28 avril 2008). Compte rendu disponible en ligne à : <http://alsace.sante.gouv.fr/drass/sante/manifestations/tique/colloquetique.htm> (Consulté en 10/2011).

86 DUMPIS U., CROOK D., OKSI J. *Tick-borne encephalitis*. Clinical Infectious Diseases, 1999, 28, 882–90.

87 HOLZMANN H., HEINZ F., MANDL C., GUIRAKHOO F., KUNZ C. *A single amino acid substitution in envelope protein E of tick borne encephalitis virus leads to attenuation in the mouse model*. Journal of virology, 1990, 64, 5156-5159.

88 STIASNY K., HEINZ F. *Flavivirus membrane fusion*. Journal of general virology, 2006, 87, 2755-2766.

89 PERERA R., KUHN R. *Structural Proteomics of Dengue Virus*. Current Opinion in Microbiology, 2008, 11, 369-377.

90 ACHAZI K., RUZEK D., DONOSO-MANTKE O., SCHLEGEL M., SHEIKH ALI H., WENK M., SCHMIDT-CHANASIT J., OHLMEYER L., RUHE F., VOR T, KIFFNER C., KALLIES R., ULRICH R., NIEDRIG M. *Rodents as sentinels for the prevalence of tick-borne encephalitis virus*. Vector borne and zoonotic diseases, 2011, 11, 641-648.

91 MANSFIELD K.L., JOHNSON N., PHIPPS L.P., STEPHENSON J.R., FOOKS A.R., SOLOMON T. *Tick-borne encephalitis virus - a review of an emerging zoonosis*. Journal of General Virology, 2009, 90, 1781-1794.

92 POPOV V., KORENBERG E., NEFEDOVA V., HAN V., WEN J., KOVALEVSKII Y., GORELOVA N., WALKER D. *Ultrastructural evidence of the Ehrlichial Developmental Cycle in Naturally Infected Ixodes persulcatus Ticks in the course of coinfection with Rickettsia, Borrelia and a Flavivirus*. Vector Borne and zoonotic diseases, 2007, 7, 699-718.

93 KRIZ B, BENES C, DANIEL M. *Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997-2008).* Epidemiology Microbiology and Imunology, 2009, 58, 98-103.

94 LABUDA M, ELECKOVA E, LICKOVA M, SABO A. *Tick-borne encephalitis virus foci in Slovakia.* International Journal of Medical Microbiology, 2002, 291, 43-47.

95 CISAK E., WOJCIK-FATLA A., ZAJAC V., SROKA J., BUCZEK A., DUTKIEWICZ J. *Prevalence of tick borne encephalitis virus in samples of raw milk taken randomly from cows, goats and sheep in eastern Poland*. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2010, 17, 283-286.

96 MICKIENE A., LINDQUIST L., LAISKONIS A. *Tick-Borne Encephalitis - Clinical course and outcome. Review of the litterature.* In: Progress in encephalitis research, Nova Science, New York, 2006, 1-30.

97 LU Z., BROKER M., LIANG G.. *Tick-borne encephalitis in Mainland China*. Vector Borne and Zoonotic Diseases, 2008, 8, 713-722.

98 BRIGGS B., ATKINSON B., CZECHOWSKI D., LARSEN P., MEEKS H., CARRERA J., DUPLECHIN R., HEWSON R., JUNUSHOV A., GAVRILOVA O., BREININGER I., PHILLIPS C., BAKER R., HAY J. *Tick-Borne encephalitis virus, Kyrgystan*. Emerging Infectious Diseases, 2011, 17, 876-879.

99 GRESIKOVA M., SEKEYOVA M., STUPALOVA, NECAS S. *Sheep milk-borne epidemic of tick-borne encephalitis in Slovakia*. Intervirology, 1975, 5, 57-61.

100 MANTKE D., SCHADLER R., NIEDRIG M. *A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries*. Eurosurveillance, 2008, 13, 9 p.

101 SUSS J. *Tick-Borne Encephalitis in Europe and Beyond, the epidemiological situation as of 2007*. Eurosurveillance, 2008, 13, 1-9.

102 RADDA A., KUNZ C. *Die Fruhsommer-Meningoenzephalitis in Mitteleuropa*. Kinderarzt, 1983, 14, 714-724.

103 MSA. *Séroprévalence de la borréliose de Lyme et de l'encéphalite à tiques chez des professionnels exposés dans le grand est de la France,2002-2003*. 79 p.

104 CHRISTMANN D. *Encéphalites à tiques et nouveaux vaccins.* Journées Nationales d'Infectiologie, 2007, compte-rendu disponible en ligne sur : <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI07/CT/CT3-02-Christmann.pdf> (Consulté en 10/2011).

105 HANSMANN Y., GUT J.P., REMY V., MARTINOT M., CHRISTMAN D. *Epidémiologie des méningo-encéphalite à tiques*. Journées Nationales d'Infectiologie, 2004, compte-rendu disponible en ligne sur : <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/2004/CT/CT08-04-Hansmann-jni04.pdf> (Consulté en 10/2011).

106 OEHME R., HARTELT K., BACKE H., BROCKMAN S., KIMMING P. *Foci of tick borne diseases in southwest Germany*. International Journal of Medical Microbiology, 2002, 291, 22-29.

107 STEFANOFF P., SIENNICKA J., KABA J., NOWICKI M., FERENCZI E., GUT W. *Identification of new endemic tick-borne encephalitis foci in Poland, a pilot seroprevalence study in selected regions*. International Journal of Medical Microbiology, 2008, 298, 102-107.

108 DE MARVAL F. *Etude séroépidémiologique de l'encephalite à tiques et de la borréliose de Lyme en Suisse*. Thèse de doctorat en sciences de l'université de Neufchatel, 1994, 206 p.

109 PAVLIDOU V., GEROY S., DIZA E., ANTONIADIS A., PAPA A. *Epidemiological study of tick-borne encephalitis virus in Northern Greece*. Vector Borne Zoonotic Disease, 2007, 7, 611-615.

110 HANSMANN Y. *La méningo-encéphalite à tiques : présentation et épidémiologie de l'infection en Alsace.* Colloque sur les maladies transmises par les tiques. 28 avril 2008. Compte rendu disponible en ligne à l'adresse suivante : <http://alsace.sante.gouv.fr/drass/sante/manifestations/tique/colloquetique.htm> (Consulté en 10/2011).

111 HERPE B., SCHUFFENECKER I., PILLOT J., MALVY D., CLOUZEAU B., BUI N., VARGAS F., GRUSON D., ZELLER H., LAFON M., FLEURY H., HILBERT G. *Tickborne encephalitis, Southwestern France*. Emerging Infectious Diseases, 2007, 13, 1114-1117.

112 CCDR, (CANADA COMMUNICABLE DISEASE REPORT). *Relevé des maladies transmissibles au Canada : déclaration sur l'encéphalite à tiques*. 2006, 32, 1-20.

113 KRECH T. *La méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE).* Forum Medical Suisse, 2006, 6, 268-274.

114 TERNOVOI V., KURZHUKOV G., SOKOLOV Y., IVANOV G., IVANISENKO V., LOKTEV A., RYDER R., NETESOV S., LOKTEV V. *Tick-Borne Encephalitis with hemorrhagic syndrome, Novossibirsk region, Russia, 1999*. Emerging Infectious Diseases, 2003, 9, 743-746.

115 MOROZOVA O., DOBROTVORSKY A., LIVANOVA N., TKACHEV S., BAKHVALOVA V., BEKLEMISHEV A., CABELLO F. *PCR detection of Borrelia burgdorferi sensu lato, tick-borne encephalitis virus, and the human granulocytic erhlichiosis agent in Ixodes persulcatus ticks from western Siberia, Russia*. Journal of Clinical Microbiology, 2002, 40, 3802-3804.

116 LOGINA I., KRUMINA A., KARELIS G., ELSONE L., VIKSNA L., ROZENTALE B., DONAGHY M. *Clinical features of double infection with tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis transmitted by tick bite*. Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry, 2006, 77, 1350-1353.

117 PAZDIORA P., ZEMAN P., CINATL J. *HGE antibodies in sera of patients with TBE in Czech Republic*. International Journal of Medical Microbiology, 2002, 291, 190-193.

118 ROBERTSON S., MITZEL D., TAYLOR T., BEST S., BLOOM M. *Tick-borne flaviviruses: dissecting host immune responses and virus countermeasures*. Immunologic Research, 2009, 43, 172-186.

119 DIAMOND M. *Mechanisms of Evasion of the type I Interferon antiviral response by Flaviviruses*. Journal of interferon & cytokine research, 2009, 29, 521-531.

120 INVS, SPILF. *Encéphalite 2007 : diagnostics étiologiques*. 9ème journées nationales d'infectiologie, Marseille, 4 juin 2008, diaporama disponible en ligne à <http://www.infectiologie.com/site/jni08-com.php> (Consulté en 10/2011).

121 LOTRIC FURLAN S., STRLE F. *Thombocytopenia, leukopenia and abnormal liver function tests in the initial phase of tick-borne encephalitis.* International Journal of Microbiology Virology and Parasitology Infectious Diseases, 1995, 282, 275-278.

122 LEHTINEN I., HALONEN J.P. *EEG findings in tick-borne encephalitis*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1984, 47, 500-504.

123 SPILF. *Pour une bonne pratique de la prise en charge diagnostique des encéphalites en France*. 2006, 5p.

124 POZZETTO B. *Les tests biologiques nouveaux et futurs pour le diagnostic des méningites en urgence*. Journées nationales d'infectiologie, 2007, compte-rendu en ligne à <http://www.infectiologie.com/site/jni07-dia.php> (Consulté en 10/2011).

125 REMY V. *Manifestations cliniques précoces après piqûre de tiques*. Journées Nationales d'Infectiologie, 2004, compte-rendu disponible en ligne à <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/2004/CT/ct08-03-remy-jni04.pdf> (Consulté en 10/2011).

126 KAISER R. *The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients.* Brain, 1999, 122, 2067-2078.

127 OZHERELKOV S.V., TIMOFEEV A.V., NOVIKOVA G.P., DEEVAA A.V., NAROVLYANSKY A.N., SANIN A.V., PRONIN A.V. *Protective effect of phosprenyl, a new antiviral drug, in experimental tick-borne encephalitis*. Voprosy virusologii, 200, 45, 33-37.

128 LI Z., KHALIQ M., ZHOU Z., POST C.B., KUHN R., CUSHMAN M. *Design, synthetis, and biological evaluation of antiviral agents targeting flavivirus envelope proteins.* Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 4660-4671.

129 *Site du laboratoire qui commercialise l'iodantipyrine, une molécule qui pourrait avoir un effet antiviral sur le TBE*. Consultable à l'adresse suivante : <www.jodantipyrin.ru/english/drug/Clausesaboutusejodantipyrin> (Consulté en 10/2011).

130 CENTERS FOR DISEASE CONTROL. *Conseils de prévention contre les tiques.* Visitable sur : <www.cdc.gov/features/stopticks> (Consulté en 10/2011).

131 HADITSCH M. *Tick-Borne Encephalitis Vaccines*. In Travelers Vaccines 2nd Edition, People's Medical Publishing House, USA, 2010, 277-294.

132 EUCALB (EUROPEAN CONCERTED ACTION ON LYME BORRELIOSIS). *Conseils de l'EUCALB.* Disponible sur <www.oeghmp.at/eucalb> (Consulté en 10/2011).

133 MINISTERE DES AFFAIRES ETRANGERES ET EUROPEENNES. *Présentation du système de surveillance tchèque des tiques.* Disponible à l'adresse suivante : <www.bulletins-electroniques.com/actualites/66373.htm> (Consulté en 10/2011).

134 STAFFORD K. *Tick bite prevention and the use of insect repellents*. Connecticut Agricultural Experiment Station, 2005, 6 p.

135 INVS. *Recommandations sanitaires pour les voyageurs*. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2011, 206-230.

136 OTOM. *Mode d'emploi d'un tire-tique*. Disponible en ligne à <www.otom.com> (Consulté en 10/2011).

137 THERIAQUE. *Base de données sur le médicament.* Disponible en ligne à <www.theriaque.org> (Consulté en 10/2011).

138 INPES. *Guide des vaccinations 2008*. 448 p.

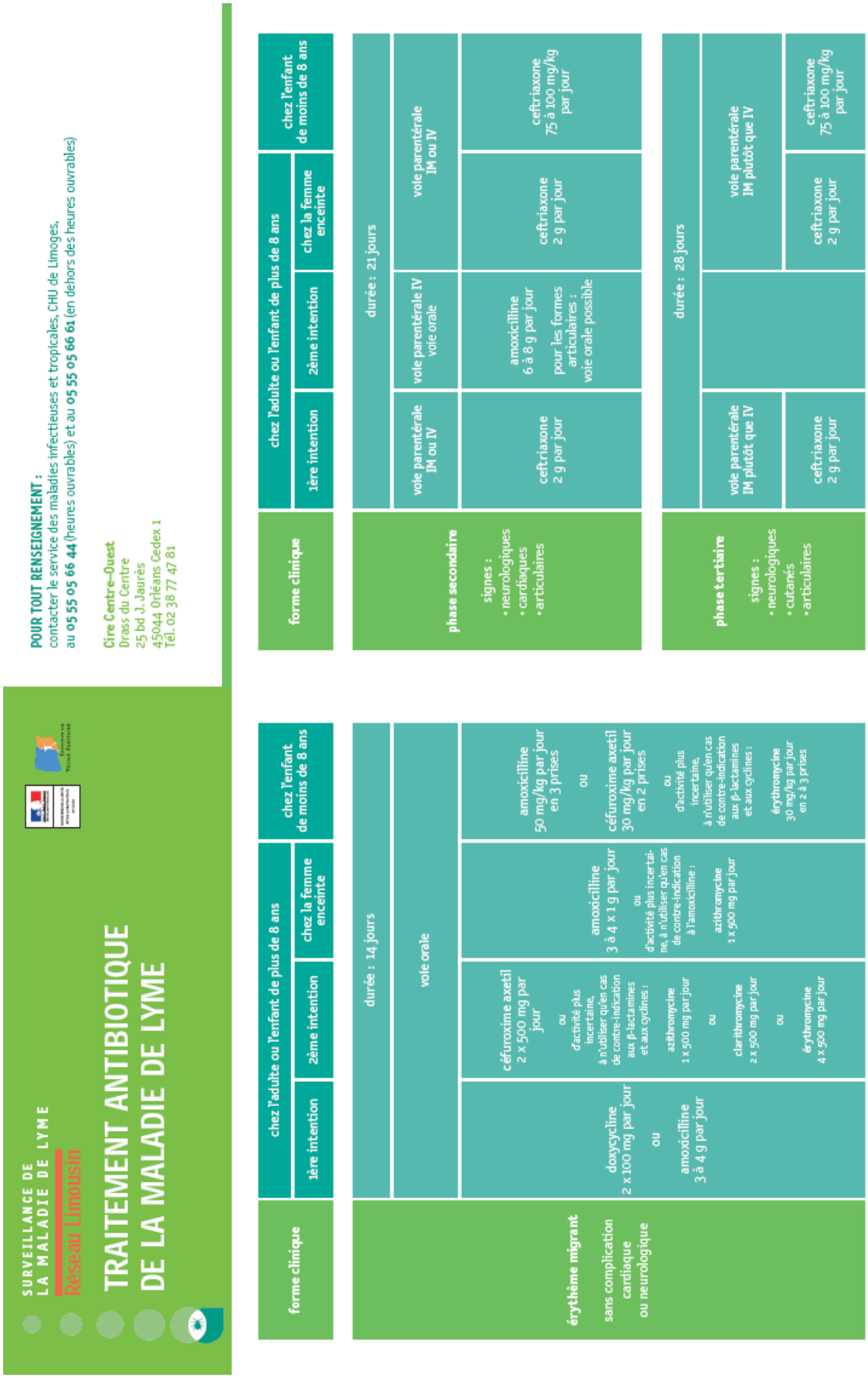
139 INSTITUT DE MEDECINE TROPICALE. *Carte d'extension de la MET*. Disponible sur <www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/FSME.jpg> (Consulté en 10/2011).

140 HAUT CONSEIL DE SANTE PUBLIQUE. *Avis relatif à l'utilisation de l'Encepur dans la prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques*. Octobre 2009, 4 p.

141 HAS. *Avis de la commission de la transparence sur le Ticovac Adultes*. Mai 2006, 8p.

Annexes

Annexe 1 : Recommandation de l'InVS dans le traitement antibiotique de la maladie de Lyme


SURVEILLANCE DE LA MALADIE DE LYME
Réseau Limousin
TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DE LA MALADIE DE LYME
POUR TOUT RENSEIGNEMENT :
contacter le service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Limoges,
au 05 55 05 66 44 (heures ouvrables) et au 05 55 05 66 61 (en dehors des heures ouvrables)
Cire Centre-Ouest
Drass du Centre
25 bd J. Jaurès
45044 Orléans Cedex 1
Tél. 02 38 77 47 81
forme clinique
chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans
1ère intention
2ème intention
chez la femme enceinte
chez l'enfant de moins de 8 ans
érythème migrant sans complication cardiaque ou neurologique
durée : 14 jours
voie orale
doxycycline 2 x 100 mg par jour
ou
amoxicilline 3 à 4 g par jour
céfuroxime axetil 2 x 500 mg par jour
ou
d'activité plus incertaine, à n'utiliser qu'en cas de contre-indication aux β-lactamines et aux cyclines :
azithromycine 1 x 500 mg par jour
ou
clarithromycine 2 x 500 mg par jour
ou
érythromycine 4 x 500 mg par jour
amoxicilline 3 à 4 x 1 g par jour
ou
d'activité plus incertaine, à n'utiliser qu'en cas de contre-indication à l'amoxicilline :
azithromycine 1 x 500 mg par jour
amoxicilline 50 mg/kg par jour en 3 prises
ou
céfuroxime axetil 30 mg/kg par jour en 2 prises
ou
d'activité plus incertaine, à n'utiliser qu'en cas de contre-indication aux β-lactamines et aux cyclines :
érythromycine 30 mg/kg par jour en 2 à 3 prises
forme clinique
chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans
1ère intention
2ème intention
chez la femme enceinte
chez l'enfant de moins de 8 ans
phase secondaire
signes :
• neurologiques
• cardiaques
• articulaires
durée : 21 jours
voie parentérale IM ou IV
voie parentérale IV voie orale
amoxicilline 6 à 8 g par jour pour les formes articulaires : voie orale possible
ceftriaxone 2 g par jour
voie parentérale IM ou IV
ceftriaxone 2 g par jour
ceftriaxone 75 à 100 mg/kg par jour
phase tertiaire
signes :
• neurologiques
• cutanés
• articulaires
durée : 28 jours
voie parentérale IM plutôt que IV
ceftriaxone 2 g par jour
voie parentérale IM plutôt que IV
ceftriaxone 2 g par jour
ceftriaxone 75 à 100 mg/kg par jour

Annexe 2 : carte d'endémie de la MET en Europe, utilisée pour la recommandation vaccinale

Regions of TBE risk
more than 5 000 000 inhabitants
more than 1 000 000 inhabitants
more than 500 000 inhabitants
more than 100 000 inhabitants
other towns and villages
The map is based on local reports of documented cases of TBE, on results of studies of TBE antibodies in healthy unvaccinated populations, and regional screening for TBE virus in ticks and hosts.
Epidemiological information has been reported per district or region, e.g. Russia, Slovakia, Czech Republic, the Baltics and Germany; maps including reported locations, such as Austria, Slovenia, Poland, Hungary, Slovakia, Switzerland, Sweden and Denmark. For details please refer to the country specific references.
The extent of epidemiological assessment of TBE cases varies between countries. The data presented here may not therefore be entirely complete, nor can it be excluded that TBE virus is present in other areas. Subsequent development of the disease - won't occur in new areas.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 28 Novembre 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par MOUGEL Philibert

Sujet :

LA MENINGO-ENCEPHALITE A TIQUES

Jury :

Président : Mme FINANCE – PU-PH à la faculté de pharmacie de Nancy
Directeur : Mme BANAS – Maitre de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy

Juges :
Mme LE GUEN – Docteur en Sciences
Mr LALEVEE – Docteur en Pharmacie

Vu,
Nancy, le 7 Novembre 2011

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

Pr. C. FINANCE
M. M. BANAS Sandrine

Vu et approuvé,
Nancy, le 7 novembre 2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine KEDZIEREWICZ
Vice doyen
p.o Kedzierewicz
Francine PAULUS

Vu,
Nancy, le 22.11.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,
Jean-Pierre FINANCE ATKINSON

N° d'enregistrement : 3841

N° d'identification :

TITRE

La Méningo-Encéphalite à Tiques

Thèse soutenue le 28 Novembre 2011
Par Philibert MOUGEL

RESUME :

La méningo-encéphalite à tiques est une maladie du système nerveux central due à un arbovirus de la famille des *Flaviviridae*. Elle est liée à la transmission par un vecteur de la famille des tiques du genre *Ixode*, qui en sont également le principal réservoir du virus.

Décrite pour la première fois dans les années 1930, on n'a cessé de trouver de nouvelles aires géographiques d'implantation de la maladie, qui s'étend aujourd'hui de l'Allemagne et de la Suisse jusqu'au Japon et la Chine. Etant souvent asymptomatique, elle est le plus souvent non diagnostiquée, mais lorsque l'atteinte du système nerveux se déclare, la mortalité va de 1 à 20% selon les sous-types du virus, avec également de nombreuses séquelles paralytiques possibles.

Elle cause environ 10000 hospitalisations par an, dont 3000 en Europe. Il n'y a pas de traitements curatifs, mais un vaccin existe.

Dans ce travail, nous avons étudié en premier lieu la tique et sa capacité vectrice de germes, afin de permettre la compréhension de la triade virus/tique/patient. Par la suite, nous avons détaillé la maladie proprement dite, et en particulier son arrivée en Alsace et dans le grand Est en général. Enfin, nous avons vu les mesures préventives et le rôle que peut avoir le pharmacien d'officine dans cette prévention.

MOTS CLES : Tique, Méningo-encéphalite, Flavivirus, Arbovirus, Zoonose

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Mme Sandrine BANAS	**Laboratoire de parasitologie**	**Expérimentale**	
		Bibliographique	**X**
		Thème	**5**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 - Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
⑤ – Biologie **6 – Pratique professionnelle**